



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

EPOETINA ALFA
EPREX 40.000 UI/mL SOLUCION PARA INYECCION JERINGA PRELLENADA
P.B.1.118

2. VIA DE ADMINISTRACION

SUBCUTANEA, INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico Otras preparaciones antianémicas. Eritropoyetina.
Código ATC: B03XA01.

3.1. Farmacodinamia

La eritropoyetina (EPO) es una hormona glucoproteína producida principalmente por el riñón en respuesta a la hipoxia y es el regulador más importante de la producción de hematíes. La EPO interviene en todas las fases del desarrollo eritroide, y ejerce su efecto principal a nivel de los precursores eritroides. Después de unirse a su receptor en la superficie celular, la EPO activa las vías de transducción de señales que afectan a la apoptosis y estimula la proliferación de células eritroides. La EPO humana recombinante (epoetina alfa), expresada en células de ovario de hámster chino, tiene una secuencia de 165 aminoácidos idéntica a la de la EPO urinaria humana; las dos son imposibles de distinguir sobre la base de ensayos funcionales. El peso molecular aparente de la eritropoyetina es de 32.000 a 40.000 daltons.

La eritropoyetina es un factor de crecimiento que estimula principalmente la producción de hematíes. Los receptores de eritropoyetina se pueden expresar en la superficie de una variedad de células tumorales.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Tras la inyección subcutánea, los niveles séricos de epoetina alfa alcanzan un pico entre 12 y 18 horas después de la dosis. No hubo acumulación tras la administración de dosis múltiples de 600 UI/kg por vía subcutánea a la semana.

La biodisponibilidad absoluta de epoetina alfa inyectable por vía subcutánea es del 20% aproximadamente en sujetos sanos.

Distribución

El volumen de distribución medio fue de 49,3 mL/kg tras la administración de dosis intravenosas de 50 y 100 UI/kg en sujetos sanos. Después de la administración intravenosa de epoetina alfa en sujetos con insuficiencia renal crónica, el volumen de distribución osciló entre 57 - 107 ml/kg tras una única dosis (12 UI/kg) y 42 - 64 mL/kg



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

tras dosis múltiples (48 - 192 UI/kg), respectivamente. Por tanto, el volumen de distribución es ligeramente mayor que en el espacio plasmático.

Eliminación

La semivida de epoetina alfa tras la administración intravenosa de dosis múltiples es de aproximadamente 4 horas en sujetos sanos. La semivida observada por vía subcutánea se estima en unas 24 horas en sujetos sanos.

El aclaramiento aparente (CL/F) medio con los regímenes de 150 UI/kg 3 veces a la semana y con 40.000 UI una vez a la semana en sujetos sanos fue de 31,2 y 12,6 mL/h/kg, respectivamente. El CL/F medio con los regímenes de 150 UI/kg 3 veces a la semana y 40.000 UI una vez a la semana en los sujetos con cáncer y anemia fue de 45,8 y 11,3 mL/h/kg, respectivamente. En la mayoría de los sujetos anémicos con cáncer que recibían quimioterapia cíclica, el CL/F fue menor tras la administración de dosis subcutáneas de 40.000 UI una vez a la semana y 150 UI/kg 3 veces a la semana en comparación con los valores obtenidos en sujetos sanos.

Linealidad

En sujetos sanos, se observó un aumento proporcional a la dosis de las concentraciones séricas de epoetina alfa tras la administración intravenosa de 150 y 300 UI/kg, 3 veces por semana. La administración subcutánea de dosis únicas de 300 a 2.400 UI/kg de epoetina alfa dio lugar a una relación lineal entre la C_{max} media y la dosis y entre el AUC media y la dosis. Se observó una relación inversa entre el aclaramiento aparente y la dosis en sujetos sanos.

En estudios realizados para una mayor investigación del intervalo de dosis (40.000 UI una vez a la semana y 80.000, 100.000 y 120.000 UI dos veces por semana), se observó una relación lineal pero no proporcional a la dosis entre la C_{max} media y la dosis, y entre el AUC media y la dosis en estado estacionario.

Relación farmacocinética/ farmacodinamia

Epoetina alfa presenta un efecto relacionado con la dosis en los parámetros hematológicos que es independiente de la vía de administración.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la semivida de epoetina alfa administrada por vía intravenosa es algo más prolongada, de 5 horas aproximadamente, en comparación con sujetos sanos.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

Se ha comunicado una semivida aproximada de 6,2 a 8,7 horas en sujetos pediátricos con insuficiencia renal crónica tras la administración intravenosa de dosis múltiples de epoetina alfa. El perfil farmacocinético de epoetina alfa en niños y adolescentes parece ser similar al de los adultos.

Los datos de farmacocinética en neonatos son limitados.

Un estudio con 7 neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer y 10 adultos sanos a los que se administró eritropoyetina intravenosa, sugirió que el volumen de distribución fue aproximadamente de 1,5 a 2 veces mayor en los neonatos prematuros que en los adultos sanos, y el aclaramiento fue aproximadamente 3 veces mayor en los neonatos prematuros que en los adultos sanos.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

3.3. Información preclínica sobre seguridad

En estudios toxicológicos de dosis repetidas en perros y ratas, aunque no en monos, la terapia con epoetina alfa se asoció con fibrosis sub-clínica de médula ósea. La fibrosis de médula ósea es una complicación conocida de la insuficiencia renal crónica en humanos, y puede estar relacionada con hiperparatiroidismo secundario o factores desconocidos. La incidencia de fibrosis de médula ósea no se vio aumentada en un estudio de pacientes en hemodiálisis que fueron tratados con epoetina alfa durante 3 años en comparación con un grupo control equiparable de pacientes en diálisis que no recibieron tratamiento con epoetina alfa.

Epoetina alfa no induce mutaciones génicas bacterianas (prueba de Ames), aberraciones cromosómicas en células de mamífero o micronúcleos de ratón, ni mutaciones génicas en el locus HGPRT.

No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis a largo plazo. En la bibliografía, existen informes contradictorios, basados en hallazgos *in vitro* de muestras de tumores humanos, que indican que las eritropoyetinas podrían actuar como proliferadores de tumores. Su importancia clínica es dudosa.

En cultivos celulares de células de médula ósea humana, epoetina alfa estimula la eritropoyesis de forma específica y no afecta a la leucopoyesis. No se pudieron detectar acciones citotóxicas de epoetina alfa en células de médula ósea.

En estudios realizados con animales se ha observado que epoetina alfa disminuye el peso fetal, retrasa la osificación y aumenta la mortalidad fetal cuando se administra en dosis semanales aproximadamente 20 veces superiores a la dosis semanal recomendada en humanos. Se cree que estos cambios son secundarios con respecto a un menor aumento del peso corporal de la madre, y se desconoce su importancia para el ser humano con los niveles de dosis terapéuticos.

4. INDICACIONES

Tratamiento de anemia (por deficiencia de eritropoyetina) en pacientes con Insuficiencia renal crónica terminal.

Anemia crónica de diferentes etiologías, cáncer, radioterapia, sida.

Tratamiento de inicio y mantenimiento de pacientes anémicos (por deficiencia de eritropoyetina) con insuficiencia renal crónica en adultos no sometidos a diálisis.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Tratamiento de anemia (por deficiencia de eritropoyetina) y anemia crónica.

Adultos

40.000 - 60.000 UI por semana o 40 - 240 UI/kg de peso, por vía subcutánea o intravenosa tres veces por semana.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Fase de corrección

La dosis inicial es de 50 UI/kg tres veces por semana, seguida de ser necesario, de un aumento de dosis a razón de 25 UI/kg hasta alcanzar el objetivo deseado (un lapso de al menos cuatro semanas).

Fase de mantenimiento

Se puede administrar tres veces a la semana, una vez a la semana o una vez cada dos semanas.

Dosis máxima

150 UI/kg tres veces a la semana.

240 UI/kg (hasta un máximo de 20.000 UI) una vez a la semana.

480 UI/kg (hasta un máximo de 40.000 UI) una vez cada dos semanas.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Modo de empleo o forma de administración

Antes del uso, espere a que la jeringa de Eprex alcance la temperatura ambiente. Esto requiere habitualmente entre 15 y 30 minutos.

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica

En pacientes con insuficiencia renal crónica en los que el acceso intravenoso está habitualmente disponible (pacientes en hemodiálisis) es preferible la administración de Eprex por vía intravenosa.

Si el acceso intravenoso no está fácilmente disponible (pacientes que no se encuentran aún en diálisis y pacientes en diálisis peritoneal) Eprex se puede administrar en una inyección subcutánea.

Tratamiento de pacientes adultos con anemia inducida por quimioterapia

Eprex se debe administrar en una inyección subcutánea.

Administración por vía intravenosa

Administrar durante un período mínimo de uno a cinco minutos, dependiendo de la dosis total. En pacientes hemodializados, puede ser administrado en bolo intravenoso durante la sesión de diálisis a través de un puerto venoso adecuado en la línea de diálisis.

Alternativamente, la inyección puede ser administrada al final de la sesión a través del sistema para agujas de la fístula, seguida de 10 ml de solución salina isotónica para limpiar el entubado y asegurar una inyección satisfactoria del producto dentro de la circulación.

Es preferible utilizar una administración más lenta en pacientes que presentan "síntomas gripales" como reacción al tratamiento.

No administrar Eprex en perfusión intravenosa o conjuntamente con otras soluciones de medicamentos.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Administración por vía subcutánea

Por lo general no deberá excederse de un volumen máximo de 1 mL en un lugar de inyección. En caso de volúmenes superiores, se elegirá más de un lugar para administrar la inyección.

Las inyecciones se deben administrar en las extremidades o en la pared abdominal anterior.

En aquellas situaciones en las que el médico determine que un paciente o cuidador pueda administrar Eprex subcutáneamente de manera segura y efectiva, se deberá proporcionar instrucciones para su correcta dosificación y administración.

Como con cualquier otro producto inyectable, se comprobará que no existen partículas en la solución o cambios de color.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Raras: Aplasia pura de células rojas, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Poco frecuentes: Hipersensibilidad.

Raras: Reacción anafiláctica.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Hiperpotasemia¹.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: Cefalea.

Poco frecuentes: Convulsión.

Trastornos vasculares

Frecuentes: Hipertensión, trombosis venosa y arterial².

Frecuencia no conocida: Crisis hipertensiva.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuentes: Tos.

Poco frecuentes: Congestión del tracto respiratorio.

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Diarrea, náuseas, vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Exantema.

Poco frecuentes: Urticaria.

Frecuencia no conocida: Edema angioneurótico.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuentes: Artralgia, dolor óseo, mialgia, dolor de extremidades.

Trastornos congénitos, familiares y genéticos

Raras: Porfiria aguda.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Pirexia.

Frecuentes: Escalofríos, síntomas gripales, reacción en el lugar de inyección, edema periférico.

Frecuencia no conocida: Falta de eficacia del fármaco.

Investigaciones

Raras: Anticuerpos positivos anti-eritropoyetina.

¹ Frecuente en diálisis

² Incluye acontecimientos arteriales y venosos, mortales y no mortales, como trombosis venosa profunda, émbolos pulmonares, trombosis retiniana, trombosis arterial (incluyendo infarto de miocardio), accidentes cerebrovasculares (incluyendo infarto cerebral y hemorragia cerebral), ataques isquémicos transitorios y trombosis en el shunt (incluyendo el equipo de diálisis) y trombosis de aneurismas en el shunt arteriovenoso.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

No existe evidencia que indique que el tratamiento con epoetina alfa altere el metabolismo de otros fármacos. Los fármacos que reducen la eritropoyesis pueden disminuir la respuesta a epoetina alfa.

Dado que la ciclosporina se une a los glóbulos rojos existe la posibilidad de interacción con este medicamento. Si epoetina alfa se administra concomitantemente con ciclosporina, se deberán controlar los niveles de ciclosporina en sangre y se ajustará la dosis de la ciclosporina a medida que aumenta el hematocrito.

No existe evidencia de interacción entre epoetina alfa y G-CSF o GM-CSF con respecto a la diferenciación hematológica o proliferación tumoral *in vitro* en las muestras de biopsias.

En mujeres adultas con cáncer de mama metastásico, la coadministración subcutánea de 40.000 UI/mL de epoetina alfa con 6 mg/kg de trastuzumab no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de trastuzumab.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

En todos los pacientes tratados con epoetina alfa, la tensión arterial deberá ser minuciosamente monitorizada y controlada según sea necesario. Epoetina alfa deberá utilizarse con precaución en los casos de hipertensión no tratada, inadecuadamente tratada o mal controlada. Puede ser necesario añadir o aumentar el tratamiento antihipertensivo. Si no puede controlarse la tensión arterial, se deberá interrumpir el tratamiento con epoetina alfa.

Durante el tratamiento con epoetina alfa en pacientes con presión sanguínea previa normal o baja, se han notificado también crisis hipertensivas con encefalopatía y convulsiones, que requirieron atención médica inmediata y cuidado médico intensivo. Se debe prestar especial atención a los dolores de cabeza en forma de migrañas súbitas punzantes como posible signo de advertencia.

Epoetina alfa debe utilizarse con precaución en pacientes con epilepsia, antecedentes de convulsiones o trastornos médicos asociados a una predisposición a la actividad convulsiva, como infecciones del SNC y metástasis cerebral.

Epoetina alfa se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática crónica. No se ha establecido la seguridad de epoetina alfa en pacientes con disfunción hepática.

Se ha observado un aumento de la incidencia de eventos tromboticos vasculares (ETVs) en pacientes que reciben agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE). Esto



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

incluye trombosis venosas y arteriales y embolismo (incluyendo algunos casos con desenlace mortal), tales como trombosis venosa profunda, embolias pulmonares, trombosis retiniana e infarto de miocardio. Adicionalmente, se han notificado accidentes cerebrovasculares (incluyendo infarto cerebral, hemorragia cerebral y ataques isquémicos transitorios).

El riesgo notificado de estos ETVs debe ser cuidadosamente sopesado frente al beneficio derivado del tratamiento con epoetina alfa particularmente en pacientes con factores de riesgo pre-existentes de ETVs, incluyendo obesidad y antecedentes de ETVs (p. ej., trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y accidente cerebrovascular).

En todos los pacientes, los niveles de hemoglobina deberán ser regularmente monitorizados debido a un posible aumento del riesgo de eventos tromboembólicos y desenlaces mortales cuando los pacientes son tratados con niveles de hemoglobina por encima del intervalo de concentración para la indicación de utilización.

Durante el tratamiento con epoetina alfa puede producirse un aumento moderado dosis-dependiente en el recuento plaquetario dentro del rango normal. Este aumento remitirá durante el curso del tratamiento continuado. Además, se ha notificado trombocitopenia por encima del rango normal. Se recomienda controlar regularmente el recuento de plaquetas durante las primeras 8 semanas de tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con epoetina alfa y cuando se decida aumentar la dosis, se deben evaluar y tratar todas las demás causas de anemia (deficiencia de hierro, folato o vitamina B12, intoxicación por aluminio, infección o inflamación, pérdida de sangre, hemólisis y fibrosis de la médula ósea de cualquier origen). En la mayoría de los casos, los valores de ferritina en suero descienden simultáneamente con el aumento del hematocrito.

Con el fin de asegurar la respuesta óptima a epoetina alfa, se deben asegurar unos depósitos de hierro adecuados y en caso necesario, se debe administrar suplementos de hierro:

En pacientes con insuficiencia renal crónica cuyos niveles séricos de ferritina estén por debajo de 100 ng/mL, se recomienda un suplemento de hierro (hierro oral de 200 a 300 mg/día por vía oral en adultos y de 100 a 200 mg/día por vía oral en niños).

En pacientes con cáncer cuya saturación de transferrina esté por debajo del 20% se recomienda un suplemento de hierro (hierro oral de 200 a 300 mg/día por vía oral). Se ha observado con frecuencia muy rara, el desarrollo o la exacerbación de porfiria en los pacientes tratados con epoetina alfa. La epoetina alfa deberá ser utilizada con precaución en pacientes con porfiria.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se han observado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, con la administración de epoetinas. Se han observado casos más graves con la administración de epoetinas de acción prolongada.

En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarlos estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe retirar inmediatamente Eprex y considerar un tratamiento alternativo.

Si el paciente ha presentado una reacción cutánea grave como SSJ o NET debido al uso de Eprex, el tratamiento con Eprex no debe reanudarse nunca más en ese paciente.

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), el nombre y el número de lote del medicamento con el AEE prescrito se debe registrar (o hacer constar) claramente en la historia clínica del paciente.

Los pacientes deben ser únicamente cambiados de un AEE a otro bajo una adecuada supervisión.

Se ha notificado aplasia pura de células rojas (APCR) mediada por anticuerpos tras meses a años de tratamiento con epoetina alfa.

Se han notificado casos en pacientes con hepatitis C tratados con interferón y ribavirina, cuando los AEE son utilizados concomitantemente. Epoetina alfa no está autorizada para el manejo de la anemia asociada a Hepatitis C.

En pacientes que desarrollen repentinamente una pérdida de eficacia definida como una disminución en hemoglobina (1 a 2 g/dL por mes) con un aumento de la necesidad de transfusiones, debe realizarse un recuento de reticulocitos e investigarse las causas habituales de falta de respuesta (por ej.: déficit de hierro, de folato o de vitamina B12, intoxicación por aluminio, infección o inflamación, pérdida de sangre, hemólisis y fibrosis de la médula ósea de cualquier origen).

Un descenso paradójico en la hemoglobina y el desarrollo de una anemia grave asociada con recuentos bajos de reticulocitos debería motivar la discontinuación del tratamiento con epoetina alfa y la realización de un análisis de los anticuerpos anti-eritropoyetina. Se deberá considerar también un examen de médula ósea para el diagnóstico de APCR.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

No se debería comenzar otra terapia con AEE debido al riesgo de una reacción cruzada.

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica

En los pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento con epoetina alfa, se deben determinar los niveles de hemoglobina de forma regular hasta alcanzar un nivel estable, y posteriormente de forma periódica.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la tasa de incremento de hemoglobina debería ser aproximadamente de 1 g/dL (0,62 mmol/L) al mes, sin sobrepasar de 2 g/dL (1,25 mmol/L) al mes con el fin de minimizar los riesgos de un aumento de la tensión arterial.

En pacientes con insuficiencia renal crónica la concentración de mantenimiento de hemoglobina no debe exceder el límite superior del intervalo de concentración de hemoglobina. En ensayos clínicos, se ha observado un aumento del riesgo de muerte y de eventos cardiovasculares graves cuando los AEE fueron administrados para alcanzar un nivel de concentración de hemoglobina superior a 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Ensayos clínicos controlados no han mostrado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando la concentración de hemoglobina se incrementa por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de la anemia y para evitar una transfusión sanguínea.

Se debe tener precaución con el escalado de la dosis de Eprex en pacientes con insuficiencia renal crónica ya que altas dosis acumulativas de epoetina se pueden asociar con un aumento del riesgo de mortalidad, eventos cardiovasculares y cerebrovasculares graves. En pacientes con una escasa respuesta de la hemoglobina a las epoetinas, se deben considerar explicaciones alternativas a esta escasa respuesta.

Los pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con epoetina alfa por vía subcutánea deberán ser monitorizados regularmente para detectar falta de eficacia, definida como ausencia o disminución de la respuesta al tratamiento con epoetina alfa en pacientes que previamente respondían a esa terapia. Ésta está caracterizada por una disminución mantenida de hemoglobina, aunque se aumente la dosis de epoetina alfa.

Algunos pacientes con más intervalos de dosis ampliados (más de uno a la semana) de epoetina alfa puede que no mantengan los niveles de hemoglobina adecuados y pueden necesitar un aumento de la dosis de epoetina alfa. Los niveles de hemoglobina deberán ser controlados con regularidad.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se ha notificado trombosis en el Shunt en pacientes en hemodiálisis, especialmente en pacientes con tendencia a la hipotensión o cuya fístula arteriovenosa presenta complicaciones (p.ej.: estenosis, aneurismas, etc.). En estos pacientes se recomienda realizar una revisión temprana del shunt y profilaxis de la trombosis administrando, por ejemplo, ácido acetilsalicílico.

En casos aislados se ha observado hipercalemia, aunque su causalidad no ha sido establecida. En pacientes con insuficiencia renal crónica se requiere un control de los electrolitos séricos. Si se observa un nivel de potasio sérico elevado o un aumento del mismo, entonces además del tratamiento adecuado de la hipercalemia, se debe considerar la suspensión de epoetina alfa hasta que el nivel de potasio sérico se haya corregido.

Durante la terapia con epoetina alfa se requiere frecuentemente un aumento de la dosis de heparina durante la hemodiálisis como consecuencia del aumento del volumen de la masa celular. Si la heparinización no es óptima cabe la posibilidad de que se produzca una obstrucción en el sistema de diálisis.

En base a la información disponible hasta la fecha, la corrección de la anemia con epoetina alfa en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica, no sometidos todavía a diálisis, no acelera la tasa de progresión de la insuficiencia renal.

Tratamiento de pacientes con anemia inducida por quimioterapia

En los pacientes con cáncer en tratamiento con epoetina alfa, se deben determinar los niveles de hemoglobina de forma regular hasta alcanzar un nivel estable, y posteriormente de forma periódica.

Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de hematíes. Los receptores de eritropoyetinas pueden expresarse en la superficie de diversos tipos de células tumorales. Como con todos los factores de crecimiento, hay una preocupación sobre si las epoetinas pudieran estimular el crecimiento tumoral. No se puede excluir el papel de los AEE en la progresión tumoral o en la reducción de supervivencia libre de progresión. En estudios clínicos controlados, la utilización de epoetina alfa y otros AEE se ha asociado con una disminución del control tumoral locorregional o disminución de la supervivencia global:

Disminución del control locorregional en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado recibiendo radioterapia cuando son administrados para alcanzar un nivel de concentración de hemoglobina superior a 14 g/dL (8,7 mmol/L).

Reducción de la supervivencia global y un aumento de las muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad a los 4 meses en pacientes con cáncer de mama



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

metastático recibiendo quimioterapia cuando son administrados para alcanzar un nivel de concentración de hemoglobina de 12 a 14 g/dL (7,5 a 8,7 mmol/L).

Aumento del riesgo de muerte cuando son administrados para alcanzar un nivel de concentración de hemoglobina de 12 g/dL (7,5 mmol/L) en pacientes con tumor maligno activo que no reciben ni quimioterapia ni radioterapia. Los AEE no están indicados para su utilización en estos pacientes.

Se ha observado un aumento del 9% del riesgo de progresión de la enfermedad (PE) o de muerte en el grupo de epoetina alfa más tratamiento estándar a partir de un análisis primario y un aumento del riesgo del 15% que estadísticamente no se puede descartar en pacientes con cáncer de mama metastásico que reciben quimioterapia cuando se les administra epoetina alfa para lograr una concentración de hemoglobina de 10 a 12 g/dL (6,2 a 7,5 mmol/L).

Teniendo en cuenta lo anterior, en algunas situaciones clínicas las transfusiones sanguíneas deben ser el tratamiento de elección para el manejo de la anemia en pacientes con cáncer. La decisión de administrar el tratamiento con eritropoyetina recombinante debe estar basada en la evaluación del beneficio-riesgo con la participación del paciente, teniendo en cuenta el contexto clínico específico. Entre los factores que se deben considerar para su evaluación están el tipo de tumor y su estadio, el grado de anemia, la esperanza de vida, el entorno en el que el paciente está siendo tratado y la opinión del paciente.

Cuando se valora en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, si el tratamiento con epoetina alfa es apropiado (pacientes con riesgo de ser transfundidos), se debe tener en cuenta una posible demora de 2 a 3 semanas entre la administración de AEE y la aparición de los hematíes inducidos por la misma.

8.2. Embarazo

No hay datos o éstos son limitados relativos al uso de epoetina alfa en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción. No se recomienda el uso de epoetina alfa en las pacientes quirúrgicas embarazadas que participen en un programa de predonación autóloga.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

Se desconoce si la epoetina alfa se excreta en la leche materna. La epoetina alfa debe usarse con precaución en las mujeres en periodo de lactancia. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con epoetina alfa tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con epoetina alfa para la madre.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

No se recomienda el uso de epoetina alfa en las pacientes quirúrgicas en periodo de lactancia que participen en un programa de predonación autóloga.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

8.4. Fertilidad

No existen estudios que evalúen el efecto potencial de la epoetina alfa sobre la fertilidad masculina o femenina.

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios para evaluar los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Hipertensión arterial no controlada.

Aplasia pura de células rojas mediadas por anticuerpos.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

El margen terapéutico de epoetina alfa es muy amplio. La sobredosificación con epoetina alfa podría producir efectos que son extensión de los efectos farmacológicos de la hormona. En caso de un aumento excesivo de los niveles de hemoglobina, se podría realizar una flebotomía. Se aplicarán también las medidas de apoyo que sean necesarias.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Subcutánea o intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

La vía IV solo debe usarse cuando está formalmente indicada, cuando la urgencia lo requiera y/o cuando está contraindicada otra vía, preferentemente en pacientes hospitalizados y bajo supervisión del médico.

Manténgase fuera del alcance de los niños.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Diciembre de 2020