0000473

8812

subyacentes con anemia, síndromes mielodisplásicos o hipercoagulación. En algunas mujeres el tratamiento con *eritropoyetina recombinante humana* favorece la reaparición de los ciclos menstruales; por lo tanto, la posibilidad de embarazo deberá valorarse, y se sugerirá la implementación de un método anticonceptivo adecuado y eficaz.

La dosis en cada paciente y en cada indicación debe individualizarse para mantener niveles de hemoglobina entre 10 y 12 g/dL. La dosis debe descenderse cuando se alcanzan niveles de hemoglobina de 12 g/dL o ascenso de más de 1 g/dL en un período de 2 semanas.

Hematología

Se ha observado taquicardia de la porfiria en forma ocasional en pacientes tratados con *eritropoyetina recombinante humana* por adultos con enfermedad renal crónica. Sin embargo, el uso de *eritropoyetina recombinante humana* no causó incremento en la eliminación urinaria de metabolitos porfirínicos en voluntarios sanos.

En estudios preclínicos en ratas y perros la terapia con *eritropoyetina recombinante humana* se asoció con fibrosis subclínica de la médula ósea. La fibrosis de la médula ósea es una complicación conocida de la falla renal crónica en humanos y podría relacionarse con el hiperparatiroidismo secundario u otros factores no conocidos. La incidencia de fibrosis de médula ósea no aumentó en un estudio en pacientes en diálisis tratados con *eritropoyetina recombinante humana* por 12 a 19 meses comparado con la incidencia de fibrosis de médula en un grupo de pacientes no tratados con *eritropoyetina recombinante humana*.

La hemoglobina en pacientes con falla renal crónica debe controlarse 2 veces por semana en los pacientes tratados con zidovudina infectados con el virus del HIV, en pacientes con cáncer los niveles de hemoglobina deben controlarse 1 vez por semana hasta que se establece la hemoglobina y luego en forma periódica.

Respuesta demorada o disminuida

Si el paciente no responde o no logra mantener la respuesta dentro del rango recomendado con la dosis administrada deberán considerarse y evaluarse las siguientes etiologías.

1. Deficiencia de hierro, generalmente todos los pacientes requieren aporte de hierro suplementario.
2. Infecciones subyacentes, procesos inflamatorios o malignos.
3. Pérdida oculta de sangre.
4. Enfermedades hematológicas subyacentes (talasemia, anemia refractaria).
5. Déficit de vitaminas: Ácido fólico o vitamina B12
6. Hemólisis.
7. Intoxicación por aluminio.
8. Osteítis fibrosa quística.
9. Aplasia pura de células rojas (APCR): en ausencia de otra etiología, el paciente debe ser evaluado en busca de APCR y realizar la investigación en cuanto de anticuerpos contra *eritropoyetina recombinante humana*.

Evaluación férrica

Durante el tratamiento con *eritropoyetina recombinante humana* puede desarrollarse un déficit absoluto funcional de hierro. El déficit funcional de hierro, con niveles normales de ferritina, pero saturación de transferrina normal, se debe presumiblemente a la imposibilidad de movilizar los depósitos de hierro lo suficientemente rápido como para mantener la eritropoyesis aumentada. La saturación de transferrina debe ser al menos de 20% y la ferritina de al menos 100 ng/mL.

Antes y durante la terapia con *eritropoyetina recombinante humana* deberá evaluarse el estatus férrico del paciente con determinación de la saturación de transferrina y ferritina sérica (hierro sérico dividido por la capacidad de unión del mismo). En general todos los pacientes requieren suplemento de hierro para incrementar o mantener los niveles de saturación de transferrina que mantendrán la eritropoyesis estimulada por *eritropoyetina recombinante humana*. Todos los pacientes quirúrgicos tratados con *eritropoyetina recombinante humana* deben recibir aporte de hierro adecuado durante la terapia para evitar la depleción de hierro y mantener la eritropoyesis.

INTERACCIONES

No se han realizado estudios formales entre el producto y otros medicamentos.

CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS Y TRASTORNO DE LA FERTILIDAD

El potencial carcinogénico de *eritropoyetina recombinante humana* no ha sido evaluado. El uso de *eritropoyetina recombinante humana* no induce mutación génica en bacterias (Test de Ames), aberraciones cromosómicas en células de mamíferos, micronúcleo de ratón o mutación genética en el locus HGPRT. En ratas hembras tratadas con *eritropoyetina recombinante humana* IV hubo una leve tendencia a la pérdida fetal a la dosis de 100 y 500 UI/kg.

Embarazo categoría C

No hay estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Debería reservarse el uso de *eritropoyetina recombinante humana* durante el embarazo para los casos en los cuales el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.

Se desconoce si la *eritropoyetina recombinante humana* se excreta en la leche humana. Dado que muchos principios activos se eliminan por esta vía deberá tenerse precaución cuando *eritropoyetina recombinante humana* se administra a una mujer en lactancia.

SOBREDOSIS

Las manifestaciones esperables luego de sobredosis con *eritropoyetina recombinante humana*, incluyen los síntomas y signos asociados con rápido incremento de la hemoglobina, además de los eventos cardiovasculares mencionados antes. Los pacientes expuestos a una sobredosis de *eritropoyetina recombinante humana* deben ser controlados de cerca para detectar precozmente alteraciones cardiovasculares y hematológicas.

El tratamiento con *eritropoyetina recombinante humana* puede resultar en policitemia si no se controla adecuadamente y si no se realiza el ajuste de dosis necesario. Puede ser necesaria la realización de flebotomía para el tratamiento de la policitemia. Luego de la resolución del episodio agudo, el tratamiento debe ser controlado de cerca para detectar precozmente el aumento rápido de la concentración de hemoglobina.

En el caso de que se observe una respuesta hematopoyética excesivamente rápida, deberá descenderse la dosis de *eritropoyetina recombinante humana* de acuerdo con las recomendaciones descritas previamente.

PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Instrucciones para la aplicación de Eritropoyetina:

1. Lávese las manos con agua y jabón.
2. Retire el producto del refrigerador. Eritropoyetina debe almacenarse en el interior del refrigerador, preferentemente en el medio de la bandeja central.
3. Corrobore que el nombre del producto sea Eritropoyetina y la concentración impresa sea la que su médico le ha indicado. Asegúrese la vigencia del producto. No debe utilizar Eritropoyetina si éste está vencido. Se recomienda utilizar un cuaderno para registrar el número de lote; esto permite llevar un historial del producto que ha usado.
4. Apoye el producto sobre una superficie lisa, previamente higienizada. Reúna allí los demás elementos necesarios: algodón, alcohol, recipiente de descarte, etc.
5. Quite la jeringa prellenada del estuche. Ésta ya viene con la aguja inserta, lista para que usted se inyecte.
6. Observe que la solución sea un líquido transparente y libre de partículas. Si esto no ocurre no debe usar el producto.
7. Permita que la jeringa alcance temperatura ambiente. Esto ocurre luego de 20 o 30 minutos fuera del refrigerador. No caliente la jeringa.
8. Transcurrido el tiempo necesario para que la jeringa alcance temperatura ambiente, vuelva a lavarse las manos con agua y jabón.
9. Administración subcutánea. Elija la zona donde se aplicará Eritropoyetina (según la imagen debajo). Higienice esta zona con un trozo de algodón empapado en alcohol.

10. Retire el capuchón de protección de la aguja. Evite tocar la aguja (ésta quedará al descubierto).
11. No expulsar el aire de la jeringa antes de administrar la inyección.
12. Realice un pliegue con su piel utilizando sus dedos pulgar e índice. Inserte la aguja formando un ángulo de entre 45 y 90 grados.
    Administración intravenosa: punzione el puerto de inyección de la vía venosa. En los pacientes en hemodiálisis la inyección IV de Eritropoyetina, puede realizarse previa desinfección del puerto de inyección de la vía venosa de acceso, en bola, al final del procedimiento dialítico. En pacientes adultos con IRC que no están en diálisis la *eritropoyetina recombinante humana* puede administrarse tanto por vía IV (siguiendo el procedimiento descripto antes) como por inyección SC. No se debe puncionar directamente la vena del paciente con la aguja inserta en la jeringa prellenada de Eritropoyetina.
    Aquellos pacientes entrenados pueden auto administrarse Eritropoyetina sin supervisión médica tanto por vía IV como SC.
13. Una vez que ha inyectado todo el producto, retire la aguja de su piel o del puerto.
14. Limpie la zona de la inyección con otro algodón embebido en alcohol.

ALMACENAMIENTO

Conservar entre 2 °C y 8 °C. No congelar ni agitar. Proteger de la luz.

PRESENTACIONES

Eritropoyetina 1000 UI, Eritropoyetina 2000 UI, Eritropoyetina 4000 UI y Eritropoyetina 10000 UI

Caja conteniendo cu/na con 1 jeringa prellenada con aguja inserta y solución inyectable

Eritropoyetina 2000 UI, Eritropoyetina 4000 UI y Eritropoyetina 10000 UI

Cajas conteniendo blíster con 5 jeringas prellenadas con aguja inserta y solución inyectable

Eritropoyetina 2000 UI, Eritropoyetina 4000 UI y Eritropoyetina 10000 UI

Cajas conteniendo nido con 100 jeringas prellenadas con aguja inserta y solución inyectable.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

En caso de inconveniente con el uso de este producto, ingrese a www.cimlatam.com o escribanos a contacto@cimlatam.com y/o comuníquese con el Centro Nacional de Farmacovigilancia de su país.

Fecha de revisión de textos: Junio 2019.
Elaborado por Ideas Uruguay S.A., Montevideo - Uruguay
Reg. Sanitario: Uruguay: 37192 / 37193 / 37194 / 40679.
Bolivia: Importado y distribuido por: Pharma Investi S.R.L.
Moldes N° 200 Santa Cruz, Pasaje Parm. Dra. Maria Diaz Teca Hai. Prof. D-66
Centroamérica: Representante: Megapharma Labs de Ceam, S.A., Guatemala
Paraguay: Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse a Emergencias Médicas. Dpto. de Toxicología, Gral. Santos esq. Teodoro S. Mongelos. Telef. 220418.
Representado por Megalabs Paraguay S.A.
Pitantuta 813 esq. Juan de Salazar. Telefono. 210779
Regente, Q.F., María R. Irala. Reg. Prof., N° 1426
Venta autorizada por la Dirección de Vigilancia Sanitaria del M.S.P. y B.S.
Eritropoyetina 10.000 U.I. Certificado N° 16442-02-EF
Eritropoyetina 4.000 U.I. Certificado N° 16465-02-EF
Rep. Dominicana: Venta bajo receta médica.
Importado por Mega Labs, S.R.L., Rep. Dominicana

PRO225006-060320
PRO225005-060320

Eritropoyetina

r-Hu-Eritropoyetina tipo alfa

Solución inyectable para administración subcutánea e intravenosa

iclos

DESCRIPCIÓN

La *eritropoyetina recombinante humana (r-hu-eritropoyetina)* es una glicoproteína de 165 aminoácidos producida por tecnología de ADN recombinante, y presenta los mismos efectos endócrinos que la eritropoyetina endógena. Tiene un peso molecular de 30 400 Daltons y la misma secuencia de aminoácidos que la Eritropoyetina natural.

FÓRMULA

Cada jeringa prellenada contiene:

Eritropoyetina 1000 UI. *r-Hu-eritropoyetina* 1000 UI. Excipientes: albumina humana (20%), cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico heptahidratado, fosfato de sodio monobásico monohidratado, agua para inyectables c. s. p. 0.50 mL.

Eritropoyetina 2000 UI. *r-Hu-eritropoyetina* 2000 UI. Excipientes: albumina humana (20%), cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico heptahidratado, fosfato de sodio monobásico monohidratado, agua para inyectables c. s. p. 1.00 mL.

Eritropoyetina 4000 UI. *r-Hu-eritropoyetina* 4000 UI. Excipientes: albumina humana (20%), cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico heptahidratado, fosfato de sodio monobásico monohidratado, agua para inyectables c. s. p. 1.00 mL.

Eritropoyetina 10000 UI. *r-Hu-eritropoyetina* 10000 UI. Excipientes, albumina humana (20%), cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico heptahidratado, fosfato de sodio monobásico monohidratado, agua para inyectables c. s. p. 1.00 mL.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Estimulación de la división y diferenciación de los progenitores eritroides.

INDICACIONES Y USOS

- Tratamiento de la anemia de los pacientes con falla renal crónica
- Tratamiento de la anemia en los pacientes infectados con el virus de HIV y tratados con Zidovudina
- Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer en quimioterapia
- Reducción de la transfusión sanguínea alogénica en pacientes quirúrgicos excluyendo cirugías cardíaca y vascular
-
- Tratamiento de la anemia de los pacientes con falla renal crónica

La *eritropoyetina recombinante humana* está indicada en el tratamiento de la anemia asociada a falla renal crónica, incluyendo pacientes en diálisis (etapa terminal de la insuficiencia renal crónica) así como en pacientes que no están en diálisis. La *eritropoyetina recombinante humana* se indica para elevar o mantener el nivel de los glóbulos rojos (eritrocitos) determinados por el hematocrito y la hemoglobina y disminuir la necesidad de transfusiones en estos pacientes. Los pacientes que no están en diálisis con anemia sintomática deben tener una hemoglobina inferior a 10 g/dL para considerar la terapia con *eritropoyetina recombinante humana*.

No está indicado el uso de *eritropoyetina recombinante humana* para pacientes que requieren una corrección inmediata de una anemia severa. El uso de *eritropoyetina recombinante humana* puede obviar la necesidad de transfusiones sanguíneas de mantenimiento, pero no es un sustituto para la transfusión de emergencia.

Previo al inicio de la terapia deberán valorarse los depósitos de hierro, incluyendo la saturación de transferrina y ferritina sérica. La saturación de transferrina debe ser al menos del 20% y la ferritina al menos de 100 ng/mL. La presión sanguínea debe ser monitorizada de cerca y controlada durante la terapia.

- Tratamiento de la anemia en los pacientes infectados con el virus de HIV y tratados con Zidovudina

La *eritropoyetina recombinante humana* está indicada en el tratamiento de la anemia relacionada con la terapia con zidovudina (AZT) en pacientes infectados con el virus del HIV. Se indica para elevar o mantener los niveles de glóbulos rojos determinados por el hematocrito o las determinaciones de hemoglobina y reducir las necesidades de transfusión en estos pacientes. La *eritropoyetina recombinante humana* no está indicada para el tratamiento de la anemia en pacientes HIV positivos debido a otros factores tales como deficiencia de hierro o folatos, hemólisis o sangrados gastrointestinales.

El uso de *eritropoyetina recombinante humana*, a la dosis de 100 unidades/kg 3 veces por semana es efectiva para descender las necesidades de transfusión y aumentar los niveles de los glóbulos rojos en los pacientes anémicos infectados por HIV tratados con zidovudina, cuando los niveles de eritropoyetina endógena sérica son de 500 mU/mL y los pacientes reciben zidovudina a la dosis de 4200 mg/semana.

- Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer en quimioterapia

Se indica la terapia con *eritropoyetina recombinante humana* para el tratamiento de la anemia en pacientes con neoplasias no mieloides, donde la anemia es debida al efecto de la quimioterapia concomitante. El uso de *eritropoyetina recombinante humana* permite disminuir el número de transfusiones en pacientes que reciben quimioterapia por al menos 2 meses. Es necesario mantener la menor dosis terapéutica de *eritropoyetina recombinante humana* para evitar las transfusiones. No está indicada para el tratamiento de la anemia debido a deficiencias de folato o hierro, hemólisis o sangrado gastrointestinal.

La *eritropoyetina recombinante humana* no está indicada en pacientes que reciben terapia hormonal, productos terapéuticos biológicos, o radioterapia a pesar de estar recibiendo quimioterapia mielosupresiva concomitante.

La *eritropoyetina recombinante humana* no está indicada en pacientes que reciben terapia mielosupresiva cuando el resultado anticipado es la curación.

El uso de la *eritropoyetina recombinante humana*, en estudios clínicos controlados, no ha demostrado mejorar los síntomas de la anemia, calidad de vida, fatiga, o bienestar del paciente.

- Reducción de la transfusión sanguínea alogénica en pacientes quirúrgicos

El uso de *eritropoyetina recombinante humana* está indicado para el tratamiento de la anemia en los pacientes coordinados para cirugía electiva cardíaca, no vascular, para reducir el riesgo de transfusiones (hemoglobina > 10 a < 13 g/dL). Se indica su administración en pacientes con alto riesgo de transfusiones perioperatorias, en los que se prevé que la pérdida anticipada de sangre será importante.

No se indica el uso de *eritropoyetina recombinante humana* para los pacientes que desean donar sangre autóloga. La seguridad del uso perioperatorio de *eritropoyetina recombinante humana* se ha estudiado solamente en pacientes que reciben profilaxis anticoagulante.

FARMACOLOGÍA

- Mecanismo de acción

El gen de la *eritropoyetina* se encuentra disponible para el tratamiento de la anemia debida a su deficiencia.

La *eritropoyetina* es una hormona producida por el riñón que promueve la proliferación y maduración de progenitores eritroides. Esto se traduce en un aumento del recuento de reticulocitos, seguido por elevación de la hemoglobina y hematocrito. La *r-Hu-eritropoyetina* estimula la eritropoyesis por el mismo mecanismo que la eritropoyetina endógena.

- Farmacocinética

Luego de una administración intravenosa (IV), la *eritropoyetina recombinante humana* tiene una eliminación que sigue una cinética de primer orden, siendo la vida media entre 4 y 13 horas en el adulto y en el niño con insuficiencia renal crónica (IRC). Dentro del rango de dosis terapéutica, se mantienen niveles de *eritropoyetina recombinante humana* detectables en plasma durante al menos 24 horas. Luego de la administración subcutánea (SC) de *eritropoyetina recombinante humana* a pacientes con IRC, el pico sérico se alcanza a las 5-24 horas luego de la administración y declina lentamente de allí en más.

No hubo diferencias aparentes en la vida media entre adultos fuera de diálisis con niveles de creatinina mayores de 3 y pacientes adultos en diálisis.

No parece haber diferencias en la vida media en pacientes mayores de 65 años.

La farmacocinética de *eritropoyetina recombinante humana* no se ha estudiado en pacientes infectados por HIV.

El perfil farmacocinético de *eritropoyetina recombinante humana* en niños y adolescentes parece ser similar al de los adultos. Hay datos limitados en neonatos que indican que el volumen de distribución es entre 1.5 y 2 veces mayor en prematuros que en adultos sanos y el clearance es hasta 3 veces mayor en estos pacientes.

Al comienzo de la acción hay un incremento del recuento de reticulocitos (efecto inicial) dentro de los 7 a 10 días posteriores a la administración. Generalmente en 2 a 6 semanas ocurren aumentos en el recuento de glóbulos rojos, hematocrito y hemoglobina, clínicamente significativos. La velocidad y el grado de respuesta son dependientes de la dosis y de la disponibilidad de hierro de los depósitos.

DOSIFICACIÓN

- Evaluación pre tratamiento del hierro

Previo y durante el tratamiento con *eritropoyetina recombinante humana* deben evaluarse los depósitos de hierro, incluyendo la saturación de transferrina y la ferritina sérica. La saturación de transferrina debe ser al menos del 20%, y la ferritina de al menos 100 ng/mL. En general todos los pacientes requerirán suplementación de hierro para aumentar o mantener la saturación de transferrina, lo que sustentará adecuadamente la eritropoyesis inducida por la *eritropoyetina recombinante humana*.

- Pacientes con falla renal crónica

Las dosis de inicio con *eritropoyetina recombinante humana* se encuentran dentro del rango de 50-100 UI/kg 3 veces por semana para adultos. La dosis recomendada en niños con IRC en diálisis es de 50 Unidades/kg 3 veces por semana para alcanzar y mantener niveles de hemoglobina entre 10-12 g/dL. Se recomienda individualizar las dosis para alcanzar y mantener niveles de hemoglobina entre 10-12 g/dL. La dosis de *eritropoyetina recombinante humana* debe reducirse cuando la hemoglobina llegue a 12 g/dL, o aumente más de 1 g/dL en un período de 2 semanas.

La tabla a continuación es una guía para la dosificación en pacientes con IRC. Se recomienda individualizar las dosis para alcanzar y mantener niveles de hemoglobina entre 10-12 g/dL.

Dosis de inicio en adultos:	50-100 UI/kg 3 veces por semana IV o SC
Dosis de inicio en pediatría:	50 UI/kg 3 veces por semana IV o SC
Reducir la dosis un 25% cuando:	La hemoglobina se acerca a 12 g/dL. La hemoglobina aumenta más de 1 g/dL en un período de 2 semanas.
Aumentar la dosis un 25% cuando:	La hemoglobina es < 10 g/dL y no ha aumentado más de 1 g/dL luego de 4 semanas de terapia. La hemoglobina descende por debajo de 10 g/dL.
Dosis de mantenimiento:	Individualizada para lograr y mantener niveles de hemoglobina entre 10 a 12 g/dL.

Durante el tratamiento se recomienda controlar los parámetros hematológicos en forma regular.

Aquellos pacientes que no logran mantener el nivel de hemoglobina dentro del rango de 10-12 g/dL, a pesar del uso apropiado de la *eritropoyetina recombinante humana* en un período de 12 semanas, no deberían recibir dosis mayores de *eritropoyetina recombinante humana* y se aconseja utilizar la menor dosis terapéutica que permita mantener el nivel de hemoglobina necesario para evitar transfusiones recurrentes.

Se deberán evaluar otras causas de anemia y se continuará con el monitoreo de la hemoglobina, si la respuesta mejora se aconseja ajustar las dosis o discontinuar la terapia con *eritropoyetina recombinante humana* en caso de no respuesta o necesidad de transfusiones recurrentes.

Ajuste de dosis

Las dosis se deberán ajustar para lograr y mantener niveles de hemoglobina entre 10-12 g/dL.

No se deberían realizar aumentos de las dosis más de una vez al mes. Si la hemoglobina aumenta y llega a 12 g/dL la dosis debería ser reducida en un 25%. Si la hemoglobina continúa aumentando, se debería suspender temporalmente la *eritropoyetina recombinante humana* hasta que ésta descienda, en este momento la dosis deberá reanudarse un 25% más baja que la utilizada anteriormente. Si la hemoglobina aumenta más de 1 g/dL en un período de 2 semanas se deberá descender la dosis un 25%. Si el aumento de la hemoglobina es menor a 1 g/dL en un período de 4 semanas y los depósitos de hierro son los adecuados, la dosis de *eritropoyetina recombinante humana* puede aumentarse un 25%. Los aumentos posteriores deben realizarse luego de pasadas 4 semanas hasta obtener la hemoglobina deseada.

- Pacientes con IRC en diálisis

PARA CONTROL

8812

PRO225006-060320-PRO225005-060320 Eritropoyetina BOL_CEAM_DOM_ECU_PAR

FORMATO	SOPORTE	PLEGADO	ACTUALIZACIÓN	APROBACIÓN
170x400	PAP	CONFIRMAR	17/04/2020	

1 tinta Pantone
NEGRO
4M Digital
iclos
DISEÑO PARA ASUNTOS REGULATORIOS

00047

8872

- Iniciar el tratamiento con eritropoyetina recombinante humana cuando el nivel de hemoglobina es menor a 10 g/dL.
- Si los niveles de hemoglobina se acercan o exceden los 11 g/dL, reducir o interrumpir la dosis de eritropoyetina recombinante humana.
- La dosis inicial recomendada para un paciente adulto es 50 a 100 UI/kg 3 veces a la semana en forma IV o SC. Para pacientes pediátricos se recomienda una dosis inicial de 50 UI/kg 3 veces por semana IV o SC. La vía IV se recomienda para pacientes en hemodiálisis.
- Pacientes con IRC que no están en diálisis

Considerar solamente el tratamiento inicial con eritropoyetina recombinante humana cuando el nivel de hemoglobina es menor a 10 g/dL y las siguientes consideraciones se encuentran presentes.

- La disminución de la tasa de hemoglobina sugiere la necesidad de realizar una transfusión de glóbulos rojos y la reducción del riesgo de alloinmunización u otros riesgos relacionados con las transfusiones de glóbulos rojos es un objetivo a planear.
- Cuando el nivel de hemoglobina exceda los 10 g/dL, se debe reducir o interrumpir la dosis de eritropoyetina recombinante humana, y utilizar la dosis más baja suficiente para reducir la necesidad de una transfusión glóbulos rojos.
- La dosis inicial recomendada para un paciente adulto es 50 a 100 unidades/kg 3 veces a la semana en forma IV o SC.
- Pacientes infectados por el virus del HIV tratados con zidovudina

Dosis de inicio

Para los pacientes con eritropoyetina recombinante humana sérica de < 500 mU/mL que reciben zidovudina < 4.200 mg/semana, la dosis de inicio recomendada es de 100 UI/kg IV o SC 3 veces por semana por 8 semanas.

Aumento de dosis

Durante el ajuste de la dosis, la hemoglobina debe ser monitorizada en forma semanal. Si la respuesta no es satisfactoria en cuanto a la reducción de la necesidad de transfusiones o aumento deseado del nivel de hemoglobina después de 8 semanas de tratamiento, la dosis de *eritropoyetina recombinante humana* puede ser aumentada en 50-100 UI/kg 3 veces por semana. La respuesta debe ser evaluada cada 4 - 8 semanas. Si el paciente no responde satisfactoriamente a la dosis de *eritropoyetina recombinante humana* 300 UI/kg 3 veces por semana es poco probable que responda a dosis mayores de *eritropoyetina recombinante humana*.

- Pacientes con cáncer en quimioterapia

La terapia no deberá ser iniciada con niveles de hemoglobina > 10 g/dL, la hemoglobina deberá ser controlada semanalmente hasta que los niveles se encuentren estables. El tratamiento deberá ser titulado para mantener el nivel de hemoglobina deseada y evitar transfusiones.

Dosis de inicio

La dosis de inicio recomendada es de 150 UI/kg SC 3 veces por semana en adultos o 40.000 UI SC por semana. La dosis inicial de *eritropoyetina recombinante humana* en pacientes pediátricos es de 600 UI/kg/Sem semanal. Suspender el uso de *eritropoyetina recombinante humana* una vez completado el curso de quimioterapia

Ajuste de dosis

Administrar 3 veces por semana

Dosis de inicio Adultos	150 UI/kg SC 3 veces por semana
Reducir la dosis en un 25% si:	La hemoglobina alcanza el nivel necesario para evitar transfusiones, o aumenta más de 1 g/dL en un periodo de 2 semanas.
Suspender la dosis si:	La hemoglobina excede el nivel requerido para evitar transfusiones. Recomenzar con una dosis un 25% más baja cuando se haya llegado a este nivel.
Aumentar la dosis a 300 UI/kg 3 veces por semana si:	La respuesta no es satisfactoria (no hay reducción en la necesidad de transfusiones o no hay aumento de la hemoglobina) luego de 4 semanas para lograr o mantener la dosis necesaria para evitar las transfusiones.
Discontinuar.	Si luego de un período de 8 semanas sin respuesta medida por los niveles de hemoglobina, y siguen siendo necesarias las transfusiones.

Pacientes quirúrgicos

Antes de comenzar la terapia con *eritropoyetina recombinante humana*, la hemoglobina debe estar entre 10 y 13 g/dL. La dosis de *eritropoyetina recombinante humana* recomendada es de 300 UI/kg/día SC 10 días antes de la cirugía, el día de la cirugía y hasta 4 días después de la misma.

Un esquema alternativo es 600 UI/kg de *eritropoyetina recombinante humana* SC en una dosis semanal (21, 14, y 7 días antes de la cirugía) más una cuarta dosis el día de la operación.

Todos los pacientes deben recibir aporte adecuado de hierro. El aporte de hierro deberá iniciarse al comienzo de la terapia con *eritropoyetina recombinante humana* y continuar durante todo el tratamiento. Se sugiere realizar profilaxis de la trombosis venosa profunda.

USO EN PEDIATRÍA

Pacientes pediátricos en diálisis

La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 1 mes de edad no han sido establecidas. Los datos de seguridad de acuerdo a los estudios realizados muestran que no hay riesgo aumentado en pacientes pediátricos con IRC comparado con los pacientes adultos con IRC.

Pacientes pediátricos infectados por HIV

Se han publicado estudios en el uso de *eritropoyetina recombinante humana* en pacientes anémicos pediátricos tratados con zidovudina con edades entre 8 meses a 17 años, que fueron tratados con dosis de entre 50 a 400 UI/kg SC o IV 2 o 3 veces por semana. Se observaron incrementos de hemoglobina y hematocrito, dosis dependiente con reducción en la necesidad de transfusiones.

Para pacientes de entre 5 y 18 años los resultados fueron similares a los obtenidos para pacientes adultos en quimioterapia. No se han establecido seguridad y eficacia para pacientes menores a 5 años de edad.

USO EN GERIATRÍA

Se realizaron estudios clínicos con *eritropoyetina recombinante humana*, para determinar la reducción de la necesidad de transfusiones en pacientes coordinados para cirugía. Entre los pacientes reclutados en estos estudios, no se observaron diferencias en cuanto a la seguridad y eficacia en pacientes de 65 años y más con los pacientes menores de esa edad. La dosis utilizada fue similar a la de los pacientes menores de 65 años.

CONTRAINDICACIONES

Pacientes con cáncer que reciben agentes hormonales, productos biológicos o radioterapia, a menos que reciban quimioterapia simultánea concomitante.

Pacientes que reciben quimioterapia mielosupresiva en las que el resultado final esperado sea la curación.

En pacientes que desean donar sangre autóloga coordinados para cirugía

Pacientes coordinados para cirugía cardíaca o vascular.

Como sustituto de las transfusiones en pacientes que requieran una corrección inmediata de la anemia.

Hipertensión arterial no controlada.

Reacciones alérgicas serias al principio activo o los excipientes de Eritropoyetina liver (formula).

Aplasia pura de células rojas (APCR) que comienza después del tratamiento con Eritropoyetina u otra eritropoyetina

REACCIONES ADVERSAS

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas de uso terapéutico, puede desarrollarse inmunogenicidad. Los anticuerpos neutralizantes, asociados con APCR o anemia severa con o sin citopenias, se han reportado en pacientes en tratamiento con *eritropoyetina recombinante humana*, en la experiencia post marketing.

Cuando se reporta el desarrollo de dichos anticuerpos, es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de la positividad del anticuerpo puede ser influenciada por varios factores incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo a la recolección de la muestra, medicación concomitante y enfermedades de base. Es por esto que las comparaciones entre la incidencia de formación de diferentes anticuerpos entre diferentes preparados pueden resultar confusa.

En un estudio retrospectivo descriptivo con Eritropoyetina, en 82 pacientes en centros de diálisis no se reportó desarrollo de anticuerpos anti *eritropoyetina recombinante humana* en ningun caso

- Pacientes con falla renal crónica

El análisis de los estudios, indica que la *eritropoyetina recombinante humana* es en general bien tolerada. Los efectos adversos reportados son frecuentemente secundarios a la falla renal crónica y no se pueden atribuir necesariamente a la terapia con *eritropoyetina recombinante humana*.

PACIENTES QUE REPORTAN EFECTOS ADVERSOS

Los siguientes datos han sido extraídos de estudios clínicos. Considerar que estos se llevan a cabo en determinadas condiciones y puede que los resultados no reflejen exactamente lo que sucede en la terapéutica.

Los eventos adversos reportados se produjeron algunas horas después de la administración de *eritropoyetina recombinante humana* fueron raros, moderados y transitorios, incluyendo reacción alérgica en el sitio de inyección, síntomas en diálisis y síntomas pseudo gripales como artralgias y mialgias. Entre los pacientes pediátricos la frecuencia de los eventos adversos es similar.

Hipertensión

Se han reportado aumentos de la presión arterial en algunos estudios clínicos en general durante los primeros 90 días de tratamiento. En forma ocasional se observó encefalopatía hipertensiva y convulsiones en pacientes con IRC en tratamiento con *eritropoyetina recombinante humana*. Hubo una tendencia a presentar mayor probabilidad de eventos adversos hipertensivos en pacientes que presentaban incrementos más rápidos del hematocrito (mayor a 4 puntos porcentuales en 2 semanas).

En el estudio retrospectivo de Eritropoyetina entre los 82 pacientes en 3 casos se reportó agravación de la hipertensión arterial, en pacientes parcialmente tratados. Se observó un caso de aparición de hipertensión en un paciente que comenzó el tratamiento con Eritropoyetina.

Convulsiones

En pacientes en diálisis, hubo una mayor incidencia de convulsiones durante los primeros 90 días de la terapia (2,5% de los pacientes). Debido al riesgo potencial de aumento de las convulsiones en los primeros 90 días de terapia, la presión arterial y la presencia de síntomas premonitorios deben ser controlados de cerca. Se le deberá advertir a los pacientes que eviten realizar actividades potencialmente peligrosas, como por ejemplo conducir o operar maquinaria pesada durante este período.

Reacciones alérgicas

Reacciones alérgicas graves, incluyendo reacciones anafilácticas, angioedema, broncoespasmo, erupción cutánea y urticaria pueden ocurrir con eritropoyetina recombinante humana. Inmediatamente, y de modo permanente, discontinuar el tratamiento y administrar la terapia apropiada si se produce una reacción alérgica o anafiláctica grave.

Trombosis venosa o de la FAV

Durante la hemodiálisis los pacientes en tratamiento con *eritropoyetina recombinante humana* pueden requerir un aumento de la anticoagulación para evitar la aparición de eventos trombóticos.

En el estudio retrospectivo en 82 pacientes se observaron 2 casos de trombosis de la fístula arteriovenosa. Dichos casos no pudieron relacionarse causalmente con el uso de Eritropoyetina.

- Pacientes con IRC

La administración de *eritropoyetina recombinante humana* y placebo arrojaron los siguientes resultados.

Reacciones adversas en pacientes dializados

Reacción adversa	168 pacientes tratados con eritropoyetina recombinante humana	96 pacientes a los que se les administró placebo
Hipertensión	27,7 %	12,5 %
Artralgia	14,2 %	3,1 %
Espasmo muscular	7,6 %	6,3 %
Pirexia	10,1 %	8,3 %
Mareos	9,5 %	8,3 %
Malfuncionamiento del dispositivo médico (coagulación artificial durante la diálisis)	8,1 %	4,2 %
Oclusión vascular (trombosis de acceso vascular)	8,1 %	2,1 %
Infección respiratoria alta	6,8 %	5,2 %
Trombosis	2,7 %	1,0 %

Reacciones adversas en pacientes no dializados

Reacción adversa	131 pacientes tratados con eritropoyetina recombinante humana	79 pacientes a los que se les administró placebo
Hipertensión	13,7 %	10,1 %
Artralgia	12,2 %	7,6 %
Eritema	0,8 %	0 %
Infarto de miocardio	0,8 %	0 %

En pacientes pediátricos dializados, los resultados fueron similares a los hallados en adultos.

Pacientes con HIV tratados con zidovudina

La administración de *eritropoyetina recombinante humana* y placebo arrojaron los siguientes resultados.

Reacción adversa	146 pacientes tratados con eritropoyetina recombinante humana	153 pacientes a los que se les administró placebo
Fiebre	42 %	34 %
Tos	26 %	16 %
Rash	19 %	7 %
Irritación en el sitio de inyección	7 %	6 %
Urticaria	3 %	1 %
Congestión del tracto respiratorio	1 %	No se reportó
Embolismo pulmonar	1 %	No se reportó

- Pacientes con cáncer en quimioterapia

La administración de *eritropoyetina recombinante humana* y placebo arrojaron los siguientes resultados.

Reacción adversa	168 pacientes tratados con eritropoyetina recombinante humana	165 pacientes a los que se les administró placebo
Náuseas	35 %	30 %
Vomitos	20 %	16 %
Mialgia	10 %	5 %
Artralgia	10 %	6 %
Estomatitis	10 %	8 %
Tos	9 %	7 %
Disminución del peso	9 %	5 %
Leucopenia	8 %	7 %
Dolor en los huesos	7 %	6 %
Rash	7 %	5 %
Hiperglicemia	6 %	7 %
Insomnio	6 %	6 %
Dolor de cabeza	5 %	5 %
Depresión	5 %	6 %
Disfagia	5 %	2 %
Hipocalcemia	5 %	3 %
Trombosis	5 %	3 %

- Pacientes operados

La administración de *eritropoyetina recombinante humana* y placebo arrojaron los siguientes resultados:

Reacción adversa	112 pacientes tratados con 300 UI/kg de eritropoyetina recombinante humana durante 15 días	101 pacientes tratados con 100 UI/kg de eritropoyetina recombinante humana durante 15 días	103 pacientes a los que se les administró placebo	73 pacientes tratados con 600 UI/kg de eritropoyetina recombinante humana durante 1 semanas	72 pacientes tratados con 300 UI/kg de eritropoyetina recombinante humana durante 15 días
Náuseas	47 %	43 %	45%	45 %	56 %
Vómitos	21 %	12 %	14 %	19 %	28 %
Prurito	16 %	16 %	14 %	12 %	21 %
Dolor de cabeza	13 %	11 %	9 %	10 %	18 %
Dolor en el sitio de inserción	13 %	9 %	8 %	12 %	11 %
Escalofríos	7 %	6 %	1 %	1 %	0 %
Trombosis venosa profunda	6 %	3 %	3 %	0 %	0 %
Tos	5 %	4 %	0 %	4 %	4 %
Hipertensión	5 %	3 %	5 %	5 %	6 %
Rash	2 %	2 %	1 %	3 %	3 %
Edema	1 %	2 %	2 %	1 %	3 %

ADVERTENCIAS

Aumento de la mortalidad, eventos cardiovasculares y trombóticos serios

Los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), presentaron mayor riesgo de presentar eventos cardiovasculares (CV) serios y muerte con la administración de sujetos estimulantes de la eritropoyesis (AEE) cuando los niveles deseados para la hemoglobina fueron altos, comparado con niveles bajos (13,5 vs. 11,3 g/dL, 14 vs. 10 g/dL) en dos estudios clínicos. Los pacientes con IRC y con una respuesta insuficiente a la terapia con los AEE pueden enfrentarse a mayor riesgo de eventos CV y mortalidad que otros pacientes. Los AEE aumentaron el riesgo de muerte y eventos CV serios en estudios controlados en pacientes con cáncer. Estos eventos incluyen, infarto agudo de miocardio, stroke, falla cardíaca congestiva y trombosis del acceso vascular. El aumento la tasa de asociación a la hemoglobina > 1 g/dL en un periodo de 2 semanas puede contribuir a este riesgo aumentado. Se recomienda individualizar las dosis para mantener niveles de hemoglobina en el rango de 10 a 12 g/dL.

Aumento de la mortalidad y/o progresión tumoral

Los AEE resultaron en disminución en el control locorregional, sobrevida libre de progresión y sobrevida global, en estudios clínicos en pacientes con cáncer avanzado de cabeza y cuello que reciban radioterapia, y en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con quimioterapia o enfermedades hematológicas y en pacientes con cáncer de pulmón u otros cánceres diferentes que no se encontraban en tratamiento con quimioterapia o radioterapia. El nivel de hemoglobina a alcanzar en estos estudios fue entre 12 y 15,5 g/dL.

Aplasia pura de células rojas

Se han reportado casos en la literatura de aplasia de células rojas con el uso de *eritropoyetina recombinante humana*. Los mismos se han asociado al desarrollo de anticuerpos neutralizantes. Los reportes han sido mayoritariamente en pacientes con IRC que reciben *eritropoyetina recombinante humana* por vía SC. Si durante el curso del tratamiento se observa falta de respuesta debe ser evaluado para determinar la etiología de la falta de respuesta, incluyendo la presencia de anticuerpos neutralizantes. En caso de sospechar que la etiología es la formación de anticuerpos anti- *eritropoyetina recombinante humana*, debe suspenderse el tratamiento con *eritropoyetina recombinante humana* y evitar el uso de otras proteínas debido a la posibilidad de reacciones cruzadas. No se reportaron casos de APCR con el uso de *eritropoyetina recombinante humana*.

Albumina (Humana)

Eritropoyetina contiene albumina, un derivado del plasma humano. El riesgo de transmisión de enfermedades virales con el uso de este derivado plasmático es extremadamente bajo.

Debido a los pasos de screening efectivos que se realizan. Existe un riesgo teórico de transmisión de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD) que también se considera extremadamente

raro. No se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales o de CJD con el uso de albumina.

Pacientes con enfermedad renal crónica

Hipertensión

Los pacientes con hipertensión arterial no controlada no deben ser tratados con *eritropoyetina recombinante humana* hasta que no se controle adecuadamente la presión arterial. A pesar de que no parece haber un efecto presor directo de la *eritropoyetina recombinante humana*, la presión arterial puede elevarse durante el tratamiento con *eritropoyetina recombinante humana*. Hasta un 25% de los pacientes en diálisis, en la etapa temprana del tratamiento, pueden requerir tratamiento antihipertensivo o un ajuste del tratamiento existente. La encefalopatía hipertensiva y las convulsiones pueden observarse en pacientes con IRC en tratamiento con *eritropoyetina recombinante humana*.

Debe prestarse especial atención para controlar de cerca la presión arterial y tratarla agresivamente en los pacientes propensos durante el tratamiento con eritropoyetina.

Es importante lograr la colaboración del paciente en este aspecto, controlando la dieta y la adhesión al tratamiento medicamentoso antihipertensivo. Si la presión arterial es difícil de controlar puede considerarse la reducción de los niveles de hemoglobina descendiendo o suspendiendo la dosis de *eritropoyetina recombinante humana*, sabiendo que puede no observarse un descenso significativo de los niveles de hemoglobina por varias semanas.

Se recomienda que la dosis de *eritropoyetina recombinante humana* se descienda si el ascenso de la hemoglobina es superior a 1 g/dL en un periodo de 2 semanas debido a la posible asociación del aumento excesivo de la hemoglobina con la descompensación de la hipertensión arterial.

En los pacientes con IRC en hemodiálisis con evidencia clínica evidente de enfermedad isquémica cardíaca o insuficiencia cardíaca congestiva, la dosis de *eritropoyetina recombinante humana* debe ser ajustada cuidadosamente para alcanzar y mantener niveles de hemoglobina entre 10 y 12 g/dL.

Convulsiones

Se han reportado casos de convulsiones en pacientes con IRC que participaban de estudios clínicos con *eritropoyetina recombinante humana*. La incidencia de convulsiones es mayor durante los primeros 90 días de tratamiento. La presión arterial y la presencia de síntomas neurológicos premonitorios deben ser controladas de cerca. Debe advertirse a los pacientes que eviten realizar actividades potencialmente peligrosas como manejar o operar maquinaria pesada durante este período de tiempo. A pesar de no haber una relación cierta entre las convulsiones y el aumento de la hemoglobina, se recomienda que la dosis de *eritropoyetina recombinante humana* se descienda si el aumento de hemoglobina excede 1 g/dL en un período de 2 semanas.

Eventos trombóticos

Durante la hemodiálisis, los pacientes en tratamiento con *eritropoyetina recombinante humana* pueden requerir aumento de la anticoagulación con heparina para evitar la trombosis del riñón artificial. Se han reportado otros eventos trombóticos (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio) en estudios clínicos con una tasa anual menor a 0,04 evento por paciente por año. Esto se observó en estudios clínicos donde el hematocrito objetivo era entre 32 y 40% en pacientes con IRC en diálisis o no. El riesgo de eventos trombóticos incluyendo trombosis del acceso vascular, aumentó significativamente en adultos con enfermedad cardíaca isquémica o falla cardíaca congestiva en tratamiento con *eritropoyetina recombinante humana*, cuando el hematocrito target era el normal (42%), comparado con el hematocrito target de 30%. Los pacientes con enfermedad cardiovascular pre existente deben ser controlados de cerca.

Pacientes infectados con HIV, tratados con Zidovudina

Contrariamente a la situación de los pacientes con IRC tratados con *eritropoyetina recombinante humana*, el tratamiento no se ha asociado a exacerbación de hipertensión, convulsiones o eventos trombóticos en paciente infectados por el virus HIV. No se descarta que exista un mayor riesgo de eventos cardiovasculares.

PRECAUCIONES

La administración de cualquier producto biológico por vía parenteral debe ser controlada de cerca para evaluar las posibles reacciones alérgicas u otro efecto secundario. La seguridad y eficacia de *eritropoyetina recombinante humana* no se ha establecido en pacientes con historia conocida de enfermedades hematológicas

8812

PARA CONTROL 4M Digital

EL SUSCRITO NOTARIO CERTIFICA: Que la presente fotocopia que consta de 01 folios, es fiel y conforme con su original, con el cual confrontó y para los efectos del Artículo TREINTA de la Ley del Ejercicio Notarial y de la Jurisdicción Voluntaria y de Otras Diligencias, firmo y sello la presente, en la ciudad de Antiguo Cuscatlán, a los 4 días del mes de mayo de dos mil veintidos.

PRO225006-060320-PRO225005-060320 Eritropoyetina BOL_CEAM_DOM_ECU_PAR
FORMATO 170x400 | SOPORTE PAP | PLEGADO CONFIRMAR | ACTUALIZACIÓN 17/04/2020 | APROBACIÓN
1 tinta Pantone NEGRO
4M Digital
iclos
DISEÑO PARA ASUNTOS REGULATORIOS