

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 4 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 inyección	13 %	9 %	8 %	12 %	11 %
Escalofríos	7 %	4 %	1 %	1 %	0 %
Trombosis y eno s a 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 %

• Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas de uso terapéutico, puede desarrollarse inmunogenicidad.

Los anticuerpos neutralizantes de **Eritropoyetina** recombinante humana pueden ocasionar APCR o anemia severa (con o sin citopenias).

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 verse 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 puede resultar confusa.

En un estudio retrospectivo descriptivo con **Eritrogen**[®], en 82 pacientes, en centros de diálisis no se reportó desarrollo de anticuerpos anti **Eritropoyetina** recombinante humana en ningún caso.

• Experiencia postventa

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas con el uso de **Eritropoyetina** recombinante humana: convulsiones, APCR, reacciones alérgicas serias, irritación y dolor en el sitio de inyección, porfiria (grupo hemo defectuoso).

INTERACCIONES

No se han realizado estudios formales de interacción entre **Eritrogen**[®] y otros medicamentos.

CARCINOGENÉSIS, MUTAGÉNESIS Y TRASTORNO DE LA FERTILIDAD

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

SOBREDOSIS

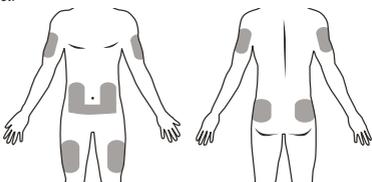
Las sobredosis de este medicamento pueden producir aumentos de hemoglobina por encima de los niveles deseados. Esto debe ser manejado con una reducción del producto o suspensión de uso, que además puede acompañarse de una flebotomía, según indicación clínica. Se han detectado casos de severa hipertensión cuando ocurren sobredosis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, comunicarse con el centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT), Hospital de Clínicas, piso 7. Teléfono: 1722.

ADMINISTRACIÓN

Instrucciones para la aplicación de **Eritrogen**[®]:

- Lávese las manos con agua y jabón.
- Retire el producto de la heladera. **Eritrogen**[®] debe almacenarse en el interior de la heladera, preferentemente en el medio de la bandeja central.
- Corrobore que el nombre del producto sea **Eritrogen**[®] y la concentración impresa sea la que su médico le ha indicado. Asegúrese la vigencia del producto. No debe utilizar **Eritrogen**[®] 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.
- Apoye el producto sobre una superficie lisa, previamente higienizada. Reúna allí los demás elementos necesarios: algodón, alcohol, recipiente de descarte, etc.
- Quite la jeringa prellenada del estuche. Esta ya viene con la aguja inserta, lista para que usted se inyecte.
- Observe que la solución sea un líquido transparente y libre de partículas. Si esto no ocurre no debe usar el producto.
- Permita que la jeringa alcance temperatura ambiente. Esto ocurre luego de 20 o 30 minutos fuera de la heladera. No caliente la jeringa.
- Transcurrido el tiempo necesario para que la jeringa alcance temperatura ambiente, vuelva a lavarse las manos con agua y jabón.
- Administración subcutánea:** Elija la zona donde se aplicará **Eritrogen**[®] según la imagen debajo. Higienice esta zona con un trozo de algodón empapado en alcohol.



- Retire el capuchón de protección de la aguja. Evite tocar la aguja (ésta quedará al descubierto).
- No expulsar el aire de la jeringa antes de administrar la inyección.
- 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:** puncione el puerto de inyección de la vía venosa. En los pacientes en hemodiálisis la inyección IV de **Eritrogen**[®], puede realizarse previa desinfección del puerto de inyección de la vía venosa de acceso, en bato, al final del procedimiento dialítico. En pacientes adultos con IRC que no están en diálisis la **Eritropoyetina** puede administrarse tanto por vía IV (siguiendo el procedimiento especificado antes) como por inyección SC. No se debe puncionar directamente la vena del paciente con la aguja inserta en la jeringa prellenada de **Eritrogen**[®]. Aquellos pacientes entrenados pueden auto administrarse **Eritrogen**[®] sin supervisión médica tanto por vía IV como SC.
- Una vez que ha inyectado todo el producto, retire la aguja de su piel o del puerto.
- Limpie la zona de la inyección con otro algodón embebido en alcohol.

ALMACENAMIENTO

Almacenar en heladera a temperatura entre 2 °C y 8 °C. No congelar ni agitar. Proteger el producto de la luz, almacenando la jeringa prellenada siempre en su estuche. No utilice **Eritrogen**[®] si la solución se congeló o agitó previamente.

PRESENTACIONES

Eritrogen[®] 2.000 UI: envase conteniendo 1, 5 o 100 jeringas prellenadas con solución de **Eritropoyetina** recombinante humana.

Eritrogen[®] 4.000 UI: envase conteniendo 1, 5 o 100 jeringas prellenadas con solución de **Eritropoyetina** recombinante humana.

Eritrogen[®] 10.000 UI: envase conteniendo 1 o 5 jeringas prellenadas con solución de **Eritropoyetina** recombinante humana.

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: enero 2020.
Fabricado por **Iclos Uruguay S.A.**
Bulevar Artigas 3896
Tel: 2209 09 09. Fax: 2209 89 83
Montevideo - Uruguay

Eritrogen

r-Hu-Eritropoyetina

Solución para inyección subcutánea (SC) o intravenosa (IV)



FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada jeringa prellenada contiene:

Materia Prima	Eritrogen 2.000 UI	Eritrogen 4.000 UI	Eritrogen 10.000 UI
Eritropoyetina alfa humana recombinante	2000 UI	4000 UI	10000 UI
Albumina humana (20%)	2,50 mg	2,50 mg	2,50 mg
Cloruro de Sodio	5,84 mg	5,84 mg	5,84 mg
Fosfato de sodio dibásico	3,351 mg	3,351 mg	3,351 mg
Fosfato de sodio monobásico monohidrato	1,030 mg	1,030 mg	1,030 mg
Aguá para inyectables c.s.p.	1,0 mL	1,0 mL	1,0 mL

DESCRIPCIÓN

La **Eritropoyetina** es una glicoproteína que estimula la producción de glóbulos rojos. Se produce en el riñón y estimula la división y diferenciación de las células eritroides comprometidas en la diferenciación que se encuentran en la médula ósea. 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: estimula la división y diferenciación de los progenitores eritroides. Tiene un peso molecular de 30.400 Daltons y la misma secuencia de aminoácidos que la **Eritropoyetina** natural.

INDICACIONES

- Tratamiento de la anemia de los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC).
- Tratamiento de la anemia en los pacientes infectados con el virus de HIV tratados con zidovudina.
- Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer en quimioterapia.
- Reducción de la transfusión sanguínea alógena en pacientes quirúrgicos, excluyendo cirugías cardíaca y vascular.

• Tratamiento de la anemia de los pacientes con IRC

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 disminuir la necesidad de transfusiones en estos pacientes.

En estudios controlados, los pacientes experimentaron un riesgo importante de vida, reacciones adversas cardiovasculares serias y accidentes cerebro-vasculares (ACV) cuando se administran agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs) para alcanzar un nivel de hemoglobina mayor a 11 g/dL. Ningún estudio ha identificado un nivel target de hemoglobina, dosis de AEEs, o una estrategia de dosificación que no incremente estos riesgos. Individualice la dosis y use la dosis más baja de **Eritropoyetina** recombinante humana suficiente como para reducir la necesidad de una transfusión de células rojas.

Tanto médicos como pacientes deben sopesar los posibles beneficios de la disminución de transfusiones contra el aumento de los riesgos de muerte y otros efectos adversos cardiovasculares graves. La presión sanguínea debe ser monitoreada de cerca y controlada durante la terapia. Debe administrarse bajo la supervisión de un médico calificado.

• 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 UI/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 mUI/mL y los pacientes reciben zidovudina a la dosis de 4200 mg/semanal.

• 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 sangrados gastrointestinales.

• Reducción de la transfusión sanguínea alógena en pacientes quirúrgicos

El uso de **Eritropoyetina** recombinante humana está indicado para el tratamiento de la anemia en los pacientes coordinados para cirugía no cardíaca, no vascular, para reducir el riesgo de transfusiones. 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. Se recomienda la profilaxis de la trombosis venosa profunda durante la terapia con **Eritropoyetina** recombinante humana.

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con cáncer que reciben agentes hormonales, productos biológicos o radioterapia, a menos que reciban quimioterapia mielosupresiva 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 **Eritrogen**[®] (ver fórmula cuali-cuantitativa).
- Aplasia pura de células rojas (APCR) que comienza después del tratamiento con **Eritrogen**[®] u otra **Eritropoyetina**.

FARMACOLOGÍA

La **Eritropoyetina** recombinante humana estimula la eritropoyesis por el mismo mecanismo que lo hace la **Eritropoyetina** endógena. 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.

FARMACOCINÉTICA

Luego de una administración 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 IRC. Luego de la administración 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.

Se realizaron estudios con **Eritropoyetina** recombinante humana en neonatos prematuros y, en comparación con adultos sanos, el volumen de distribución y el aclaramiento fueron mayores para los neonatos prematuros.

El perfil farmacocinético de **Eritropoyetina** recombinante humana en niños y adolescentes parece ser similar al de los adultos.

FARMACODINAMIA

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.

POSOLÓGIA

Antes de comenzar el tratamiento y durante el mismo, evaluar el nivel de hierro (incluyendo la saturación de transferrina y la ferritina sérica) en todos los pacientes para mantenerlo adecuado, corregir o excluir otras causas de anemia (deficiencia de vitaminas, enfermedades metabólicas crónicas o inflamatorias, hemorragias, etc). 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. Luego de iniciado el tratamiento y luego de cada ajuste de dosis, se sugiere controlar semanalmente los niveles de hemoglobina, hasta que estos niveles sean estables y suficientes para minimizar la necesidad de transfusión de glóbulos rojos.

En ensayos clínicos controlados, tras la administración de AEEs para alcanzar niveles de 11 g/dL, los pacientes experimentaron mayores riesgos de muerte, reacciones cardiovasculares graves y ACVs.

Ningún ensayo ha identificado un nivel objetivo de hemoglobina o una estrategia de dosificación que no aumente estos riesgos. Utilizar la menor dosis de **Eritropoyetina** recombinante humana para reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos. Tanto médicos como pacientes deben evaluar los posibles beneficios de la disminución de las transfusiones versus los riesgos de eventos adversos y muerte.

• Pacientes con IRC

Al comienzo y durante el tratamiento con **Eritropoyetina** recombinante humana se recomienda monitorizar los niveles de hemoglobina en forma semanal hasta que esta se encuentre estable, luego hacerlo en forma mensual. En el ajuste de dosis considerar la tasa de aumento y descenso de hemoglobina la respuesta a la terapia y la variabilidad de la hemoglobina. Un valor aislado de hemoglobina puede no requerir un ajuste de dosis.

No se recomienda aumentar la dosis con más frecuencia de 1 vez cada 4 semanas, los descensos de dosis pueden aplicarse antes. Evitar los ajustes frecuentes de dosis. Si la hemoglobina aumenta rápidamente (más de 1 g/dL en 2 semanas) reducir la dosis de **Eritropoyetina** recombinante humana en un 25 %. Para los pacientes que no responden

PROZ25011-260419
PROZ25010-260419



adecuadamente si la hemoglobina no aumenta más de 1 g/dL luego de 4 semanas de tratamiento, incremente la dosis un 25 %.

En el caso de pacientes que no respondan adecuadamente en un período de 12 semanas, con ascenso paulatino de dosis, pueden aumentarse los riesgos si se continúa el aumento de la dosis, y es poco probable que se mejore la respuesta. Utilice la menor dosis posible para mantener los niveles de hemoglobina que permitan evitar las transfusiones de glóbulos rojos. Deben evaluarse otras causas de anemia. Debe suspenderse el uso de **Eritropoyetina** recombinante humana si no se logra mejoría.

• Pacientes con IRC en Diálisis

- 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 aloinmunización u otros riesgos relacionados con las transfusiones de glóbulos rojos es un objetivo a plantear.
- Cuando el nivel de hemoglobina excede 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 de 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

La dosis de inicio recomendada en los adultos es de 100 UI/kg en inyección SC o IV 3 veces por semana.

Ajuste de dosis

- Si la hemoglobina no asciende en un período de 8 semanas de tratamiento, puede aumentarse la dosis de **Eritropoyetina** de 50 a 100 UI/kg en intervalos de 4 a 8 semanas hasta que la hemoglobina alcance el nivel deseado para evitar las transfusiones de glóbulos rojos.
- Suspenda la **Eritropoyetina** recombinante humana si la hemoglobina excede los 12 g/dL. Reinicie el tratamiento a una dosis 25 % menor que la dosis previamente administrada cuando la hemoglobina disminuye por debajo de los 11 g/dL.
- Discontinúe la **Eritropoyetina** recombinante humana si no aumenta la hemoglobina a una dosis de 300 UI/kg por 8 semanas.

• Pacientes con cáncer en quimioterapia

El tratamiento con **Eritropoyetina** recombinante humana debe iniciarse en pacientes oncológicos solamente cuando el nivel de hemoglobina es menor a 10 g/dL, y se planea mantener el tratamiento con quimioterapia por al menos dos meses. Utilice la menor dosis necesaria para evitar las transfusiones de glóbulos rojos.

Dosis de inicio recomendada

Adultos

150 UI/kg SC 3 veces por semana hasta completar el curso de quimioterapia o 40.000 UI SC hasta completar el curso de quimioterapia

Pacientes pediátricos (5 a 18 años)

600 UI/kg IV semanalmente hasta completar el curso del tratamiento

Reducción de la dosis

Reducir la dosis en un 25 % si:

El ascenso de la hemoglobina es mayor a 1 g/dL en un período cualquiera de dos semanas

o

El nivel de hemoglobina alcanzado es el adecuado para evitar las transfusiones de glóbulos rojos.

Suspender la dosis si la hemoglobina excede el nivel deseado que se requiere para evitar las transfusiones de glóbulos rojos. Reinstaurar el tratamiento a un 25 % de la dosis anterior cuando los niveles de hemoglobina se acercan a los niveles de transfusión de glóbulos rojos.

Aumento de la dosis

Luego del tratamiento inicial de 4 semanas con **Eritropoyetina** recombinante humana, si la hemoglobina aumenta menos de 1 g/dL y permanece por debajo de 10 g/dL, aumentar la dosis a:

- 300 UI/kg tres veces por semana en los adultos o 60.000 UI semanales
- 900 UI/kg (máximo 60.000 UI) por semana en niños

Luego de 8 semanas de tratamiento, si no hay respuesta cuantificada a través de los niveles de hemoglobina, o si las transfusiones de glóbulos rojos son aún necesarias, debe discontinuarse el tratamiento con **Eritropoyetina** recombinante humana.

• Pacientes quirúrgicos

La dosis recomendada de **Eritropoyetina** recombinante humana es:

- 300 UI/kg por día SC por 14 días en total, 10 días antes de la cirugía, el día de la cirugía y hasta el cuarto día del postoperatorio.
- 600 UI/kg SC en 4 dosis administradas 21, 14 y 7 días antes de la cirugía y el día de la cirugía.

Se recomienda realizar prevención de la trombosis venosa profunda durante el tratamiento con **Eritropoyetina** recombinante humana.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Pacientes pediátricos

Pacientes pediátricos en diálisis

Se ha estudiado la seguridad para pacientes pediátricos de entre 1 y 16 meses de edad, obteniéndose datos similares en comparación con adultos con IRC en diálisis. No se han establecido seguridad y eficacia para pacientes menores a un mes.

Pacientes pediátricos infectados por HIV en tratamiento con zidovudina

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 a 3 veces por semana. Se observaron incrementos de hemoglobina y hematocrito, dosis dependiente con reducción en la necesidad de transfusiones.

Pacientes pediátricos en tratamiento oncológico

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.

Pacientes geriátricos

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.

Pacientes embarazadas y en período de lactancia

Medicamento de 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 medicamentos se eliminan por esta vía deberá tenerse precaución cuando **Eritrogen**[®] se administra a una mujer en lactancia.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Incremento de mortalidad, infarto de miocardio, ACV y tromboembolismo

En estudios clínicos controlados en pacientes con IRC comparando objetivos más altos de hemoglobina (13 – 14) g/dL con objetivos más bajos (9 – 11,3) g/dL, los AEEs aumentaron el riesgo de muerte, infartos de miocardio, ACV, falla cardíaca congestiva, trombosis de acceso de hemodiálisis vascular en hemodiálisis, y otros eventos tromboembólicos en los grupos donde el target de hemoglobina era más alto.

Ningún estudio clínico hasta el momento ha identificado un nivel objetivo de hemoglobina, dosis de **Eritropoyetina** recombinante humana o estrategia de dosis que no aumente estos riesgos.

Utilizar AEEs para llegar a un nivel de hemoglobina mayor a 11 g/dL incrementa el riesgo de reacciones adversas cardiovasculares graves y no se ha demostrado que provean beneficios adicionales. Utilizar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular coexistente y ACV. Los pacientes con IRC y una respuesta insuficiente de hemoglobina a la terapia con AEEs pueden tener incluso un riesgo mayor de reacciones cardiovasculares y de mortalidad que en otros pacientes. Un aumento de la hemoglobina de más de 1 g/dL en menos de 2 semanas puede contribuir a estos riesgos.

En estudios clínicos controlados de pacientes con cáncer, los AEEs incrementaron los riesgos de muerte y de reacciones adversas cardiovasculares serias. Estas reacciones adversas incluyeron infarto de miocardio y ACV.

En estudios clínicos controlados, los AEEs incrementaron el riesgo de muerte en pacientes con cirugía de bypass de arteria coronaria (CABG) y el riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes que experimentan procedimientos ortopédicos.

Aumento de la mortalidad y/o progresión tumoral o recurrencia en pacientes con cáncer

Los AEEs resultaron en disminución en el control loco-regional, sobrevida libre de progresión y sobrevida global, en estudios clínicos en pacientes con cáncer avanzado de cabeza y cuello que recibían 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.

La administración de cualquier producto biológico por vía parenteral debe ser controlada de cerca para evaluar las posibles reacciones alérgicas u otro efecto secundario. En los estudios clínicos se observó en forma ocasional la aparición de rash, no se reportó ninguna reacción alérgica o anafiláctica. La seguridad y eficacia de **Eritropoyetina** recombinante humana no se ha establecido en pacientes con historia conocida de enfermedades hematológicas subyacentes con anemia, síndromes mielodisplásicos o hipercoagulación.

En algunas mujeres el tratamiento con **Eritropoyetina** recombinante humana favoreció 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.

Hipertensión

El uso de **Eritropoyetina** recombinante humana está contraindicado en pacientes con hipertensión no controlada. Tras el comienzo de la administración, aproximadamente el 25 % de los pacientes en diálisis requiere inicio o aumento en el tratamiento antihipertensivo.

Se han reportado encefalopatía hipertensiva y convulsiones en pacientes con IRC, tratados con **Eritropoyetina** recombinante humana.

En forma previa y durante el tratamiento se debe realizar un control apropiado de la hipertensión. Evaluar la continuidad del tratamiento en caso de que la presión aumente descontroladamente. Advertir a los pacientes sobre la importancia de cumplir con el tratamiento antihipertensivo y la dieta reducida en sodio.

Convulsiones

El tratamiento con **Eritropoyetina** recombinante humana aumenta el riesgo de convulsiones en pacientes con IRC. Durante los primeros meses tras el inicio del

tratamiento se debe controlar a los pacientes muy de cerca para los síntomas neurológicos premonitorios.

Asesorar a los pacientes de comunicarse con su médico en caso de convulsiones de nueva aparición, síntomas premonitorios o cambios en la frecuencia de las crisis.

Hematología

En caso de falta o pérdida de la respuesta de hemoglobina a **Eritropoyetina** recombinante humana, iniciar la búsqueda de los factores causales (por ejemplo: deficiencia de hierro, infección, inflamación, sangrado). Si se excluyen las causas típicas de la falta o pérdida de la respuesta de hemoglobina, evaluar para APCR. En ausencia de APCR, seguir las recomendaciones de dosificación para la gestión de los pacientes con una respuesta de hemoglobina insuficiente para la terapia con **Eritropoyetina** recombinante humana.

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. Osteitis 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 suero de anticuerpos contra **Eritropoyetina** recombinante humana.

Evaluación férrica

Durante el tratamiento con **Eritropoyetina** recombinante humana puede desarrollarse un déficit absoluto o 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.

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.

Albumina humana

Eritrogen[®] contiene albúmina, 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 bajo. No se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales o de CJD con el uso de albúmina.

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 recibían **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 sospecharse que la etiología es la formación de anticuerpos anti **Eritropoyetina**, 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 **Eritrogen**[®].

Reacciones alérgicas serias

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.

Pacientes dializados

Los pacientes pueden requerir ajustes en sus prescripciones de diálisis después de la iniciación del tratamiento con **Eritropoyetina** recombinante humana. Los pacientes que reciben **Eritrogen**[®] pueden requerir el aumento de la anticoagulación con heparina para prevenir la coagulación del circuito extracorpóreo durante la hemodiálisis.

Análisis de laboratorio

Evaluar la saturación de transferrina y ferritina en suero antes y durante el tratamiento con **Eritrogen**[®]. Administrar el tratamiento con hierro suplementario cuando la ferritina sérica es inferior a 100 µg/L o cuando la saturación de transferrina en suero es inferior al 20 %. La mayoría de los pacientes con IRC requerirán suplemento de hierro durante el curso de la terapia AEEs. Tras el inicio del tratamiento y después de cada ajuste de dosis, controlar semanalmente la hemoglobina hasta que el nivel de hemoglobina sea estable y suficiente para minimizar la necesidad de transfusión de glóbulos rojos. La **Eritropoyetina** recombinante humana no ha demostrado mejorar la calidad de vida, la fatiga o el bienestar en los pacientes en los que se utiliza.

REACCIONES ADVERSAS

- Incremento de mortalidad, infarto de miocardio, ACV y tromboembolismo
- Incremento de mortalidad y/o del riesgo en la progresión de un tumor o recurrencia de tumores
- Hipertensión
- Convulsiones
- Aplasia pura de células rojas
- Reacciones alérgicas serias

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

• Pacientes con IRC

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

Reacciones adversas en pacientes dializados

Reacción adversa	148 pacientes tratados con eritropoyetina recombinante humana	96 pacientes a los que se les administró placebo
Hipertensión	27,7 %	12,5 %
Artralgia	16,2 %	3,1 %
Espasmo muscular	7,4 %	6,3 %
Fiebre	10,1 %	8,3 %
Mareos	9,5 %	8,3 %
Mal funcionamiento 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	144 pacientes tratados con eritropoyetina recombinante humana	153 pacientes a los que se les administró placebo
Fiebre	4,2 %	3,4 %
Tos	2,6 %	1,4 %
Rash	1,9 %	7,9 %
Irritación en el sitio de inyección	7 %	4 %
Urticaria	3 %	1 %
Congestión del tracto respiratorio	1 %	No se reportó
Embolismo pulmonar	1 %	No se reportó

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	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 %

• 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 %
Vómitos	20 %	16 %
Mialgia	10 %	5 %
Artralgia	10 %	6 %
Estomatitis	10 %	8 %
Tos	9 %	7 %
Disminución del peso	9 %	5 %
Leucopenia	8 %	7 %
Dolor óseo	7 %	4 %
Rash	7 %	5 %
Hiperlicemia	6 %	7 %
Insomnio	6 %	4 %
Dolor de cabeza	5 %	5 %
Depresión	5 %	4 %
Disfagia	5 %	2 %
Hipocalcemia	5 %	3 %
Trombosis	5 %	3 %

• Pacientes operados

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