

RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

1.1 Denominación de la especialidad

EPOPEN 1000UI/0,5ml, solución inyectable en jeringas precargadas
EPOPEN 2000UI/0,5ml, solución inyectable en jeringas precargadas
EPOPEN 3000UI/0,3ml, solución inyectable en jeringas precargadas
EPOPEN 4000UI/0,4ml, solución inyectable en jeringas precargadas
EPOPEN 5000UI/0,5ml, solución inyectable en jeringas precargadas
EPOPEN 6000UI/0,6ml, solución inyectable en jeringas precargadas
EPOPEN 7000UI/0,7ml, solución inyectable en jeringas precargadas
EPOPEN 8000UI/0,8ml, solución inyectable en jeringas precargadas
EPOPEN 9000UI/0,9ml, solución inyectable en jeringas precargadas
EPOPEN 10000UI/1,0ml, solución inyectable en jeringas precargadas
EPOPEN 1000UI/0,5ml, solución inyectable en viales
EPOPEN 2000UI/1,0ml, solución inyectable en viales
EPOPEN 4000UI/1,0ml, solución inyectable en viales
EPOPEN 10000UI/1,0ml, solución inyectable en viales

1.2 Denominación Común Internacional

Epoetina alfa

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada jeringa precargada de EPOPEN 1000UI/0,5ml contiene 8,4 microgramos de Epoetina alfa
Cada jeringa precargada de EPOPEN 2000UI/0,5ml contiene 16,8 microgramos de Epoetina alfa
Cada jeringa precargada de EPOPEN 3000UI/0,3ml contiene 25,2 microgramos de Epoetina alfa
Cada jeringa precargada de EPOPEN 4000UI/0,4ml contiene 33,6 microgramos de Epoetina alfa
Cada jeringa precargada de EPOPEN 5000UI/0,5ml contiene 42 microgramos de Epoetina alfa
Cada jeringa precargada de EPOPEN 6000UI/0,6ml contiene 50,4 microgramos de Epoetina alfa
Cada jeringa precargada de EPOPEN 7000UI/0,7ml contiene 58,8 microgramos de Epoetina alfa
Cada jeringa precargada de EPOPEN 8000UI/0,8ml contiene 67,2 microgramos de Epoetina alfa
Cada jeringa precargada de EPOPEN 9000UI/0,9ml contiene 75,6 microgramos de Epoetina alfa
Cada jeringa precargada de EPOPEN 10000UI/1,0ml contiene 84,0 microgramos de Epoetina alfa
Cada vial de EPOPEN 1000UI/0,5ml contiene 8,4 microgramos de Epoetina alfa
Cada vial de EPOPEN 2000UI/1,0ml contiene 16,8 microgramos de Epoetina alfa
Cada vial de EPOPEN 4000UI/1,0ml contiene 33,6 microgramos de Epoetina alfa
Cada vial de EPOPEN 10000UI/1,0ml contiene 84 microgramos de Epoetina alfa

Para excipientes, ver apartado 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la anemia asociada con insuficiencia renal crónica en pacientes adultos y pediátricos en hemodiálisis y en pacientes adultos en diálisis peritoneal.
- Tratamiento de la anemia severa de origen renal acompañada de síntomas clínicos en pacientes adultos con insuficiencia renal que todavía no están sometidos a diálisis.
- Tratamiento de la anemia y reducción de los requerimientos transfusionales en pacientes adultos que reciben quimioterapia para el tratamiento de tumores sólidos, linfoma maligno o mieloma múltiple y en los que la valoración del estado general (ej.: estado cardiovascular, anemia previa al inicio de la quimioterapia) indique riesgo de transfusión.
- EPOPEN se puede utilizar para aumentar la producción de sangre autóloga en pacientes incluidos en un programa de predonación. Su uso en esta indicación debe ser sopesado frente al riesgo conocido de sucesos tromboembólicos. El tratamiento sólo se deberá administrar a pacientes con anemia moderada (Hgb 10-13 g/dl, [6,21-8,07 mmol/l], sin deficiencia de hierro) si no se dispone de técnicas para la preservación de la sangre o son insuficientes en caso de cirugía mayor electiva programada que requiera un gran volumen de sangre (4 o más unidades para las mujeres o 5 o más unidades para los varones).
- EPOPEN se puede utilizar para disminuir la exposición a las transfusiones de sangre alogénica en pacientes adultos sin deficiencia de hierro antes de una cirugía mayor ortopédica electiva, en los que se considere que existe un riesgo elevado de complicaciones transfusionales. Su uso deberá estar limitado a los pacientes con anemia moderada (p.ej.: Hgb 10-13 g/dl) para quienes no esté disponible un programa de predonación de sangre autóloga y en los que se espera una pérdida de sangre moderada (900 a 1800 ml).

Se deberán utilizar siempre unas buenas prácticas de control sanguíneo en el ámbito perquirúrgico.

4.2 Posología y forma de administración

Forma de Administración

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

- a) inyección intravenosa: durante un período mínimo de uno a cinco minutos, dependiendo de la dosis total. En pacientes hemodializados, la inyección debe ser administrada después de la sesión a través 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 inyección más lenta en pacientes que presentan síntomas gripales como reacción al tratamiento.

No administrar en infusión intravenosa, o mezclada con otros medicamentos.

- b) inyección 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 administran en las extremidades o en la pared abdominal anterior.

Pacientes con insuficiencia renal crónica:

En pacientes con insuficiencia renal crónica el producto deberá ser administrado por vía intravenosa siempre que sea posible (ver sección 4.4 – Aplasia Pura de Células Rojas).

Se pretende que la concentración de hemoglobina esté entre 10 y 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l), excepto en pacientes pediátricos cuya concentración de hemoglobina debería estar entre 9,5 y 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

En pacientes con insuficiencia renal crónica que presenten cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva clínicamente evidentes, la concentración de mantenimiento de hemoglobina no deberá exceder el límite superior de la concentración pretendida de hemoglobina.

Los niveles de hierro deberán ser evaluados antes y durante el tratamiento y se administrará un suplemento de hierro en caso necesario. Además, otras causas de anemia, tales como la deficiencia de vitamina B₁₂ o folatos, deberán ser excluidas antes de instaurar la terapia con epoetina alfa. La falta de respuesta a la terapia con epoetina alfa deberá motivar la investigación de los factores causales. Estos incluyen: deficiencias de hierro, folatos, o Vitamina B₁₂; intoxicación por aluminio; infecciones recurrentes, episodios inflamatorios o traumáticos; hemorragias internas; hemólisis, y fibrosis de la médula ósea de cualquier origen.

Pacientes adultos en hemodiálisis

En pacientes en hemodiálisis el producto deberá ser administrado por vía intravenosa (ver sección 4.4 – Aplasia Pura de Células Rojas).

El tratamiento se divide en dos etapas:

– Fase de corrección

50 UI/kg 3 veces por semana por vía intravenosa.

Cuando se requiera un ajuste de la dosis, éste se deberá realizar como mínimo en etapas de cuatro semanas. En cada etapa, el aumento o reducción de la dosis deberá ser de 25 UI/kg 3 veces por semana.

– Fase de mantenimiento:

La dosis semanal total recomendada está entre 75 y 300 UI/kg.

Los datos clínicos disponibles sugieren que los pacientes con hemoglobina inicial muy baja (<6 g/dl ó <3,75 mmol/l) podrían necesitar dosis de mantenimiento más altas que aquellos cuya anemia inicial es menos severa (>8 g/dl ó >5 mmol/l).

Pacientes pediátricos en hemodiálisis:

El tratamiento se divide en dos etapas:

– Fase de corrección:

50 UI/kg 3 veces por semana por vía intravenosa. Cuando se requiera un ajuste de la dosis, éste se deberá realizar en etapas de 25 UI/kg 3 veces por semana a intervalos de al menos 4 semanas hasta alcanzar el objetivo deseado.

– Fase de mantenimiento:

Generalmente, los niños con menos de 30 kg necesitan dosis de mantenimiento superiores que los niños que pesan más de 30 kg y que los adultos. Por ejemplo, las dosis de mantenimiento observadas en ensayos clínicos después de 6 meses de tratamiento fueron las siguientes:

Peso (kg)	Dosis (UI/kg administradas 3 veces por semana)	
	Media	Dosis de mantenimiento usual
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Los datos clínicos disponibles sugieren que los pacientes cuya hemoglobina inicial es muy baja (< 6,8 g/dl ó <4,25 mmol/l) podrían necesitar dosis de mantenimiento más altas que aquellos que presentan una hemoglobina inicial más elevada (>6,8 g/dl ó >4,25 mmol/l).

Pacientes adultos con insuficiencia renal que todavía no están sometidos a diálisis:

En pacientes con insuficiencia renal que no hayan sido sometidos todavía a diálisis, el producto deberá ser administrado por vía intravenosa siempre que sea posible (ver sección 4.4 – Aplasia Pura de Células Rojas). Si el acceso a la vía IV no es posible en un paciente con insuficiencia renal no sometido todavía a diálisis, se deberá evaluar en cada paciente el beneficio/ riesgo de la administración SC.

El tratamiento se divide en dos etapas:

– Fase de corrección:

Dosis iniciales de 50 UI/kg 3 veces por semana, seguidas si fuera necesario de un aumento de la dosis a razón de 25 UI/kg (3 veces por semana) hasta alcanzar el objetivo deseado (esto se deberá realizar en etapas de al menos 4 semanas).

– Fase de mantenimiento:

Ajustar la dosis con el fin de mantener los valores de hemoglobina al nivel deseado: Hgb entre 10 y 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l) (dosis de mantenimiento entre 17 y 33 UI/kg 3 veces por semana).

La dosis máxima no deberá exceder de 200 UI/kg 3 veces por semana.

Pacientes adultos en diálisis peritoneal:

En pacientes en diálisis peritoneal, el producto deberá ser administrado por vía intravenosa siempre que sea posible (ver sección 4.4 – Aplasia Pura de Células Rojas). Si el acceso a la vía IV no es posible en pacientes en diálisis peritoneal, se deberá evaluar en cada paciente el beneficio/ riesgo de la administración SC.

El tratamiento se divide en dos etapas:

– Fase de corrección:

Dosis inicial de 50 UI/kg 2 veces por semana ~~por vía subcutánea.~~

– Fase de mantenimiento:

Ajustar la dosis con el fin de mantener los valores de hemoglobina al nivel deseado: (Hgb entre 10 y 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l) (dosis de mantenimiento entre 25 y 50 UI/kg 2 veces por semana, dividida en 2 inyecciones iguales).

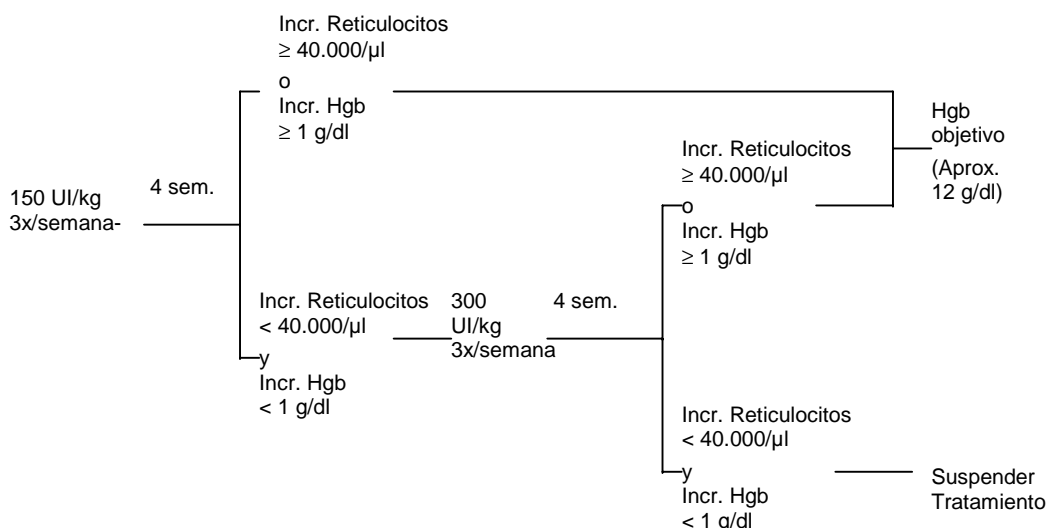
Pacientes adultos con cáncer que reciben quimioterapia:

Se deberá utilizar la vía subcutánea.

La terapia con epoetina alfa deberá administrarse a pacientes con anemia (p.ej.: Hgb \leq 10,5 g/dl [6,5 mmol/l]).

La concentración de hemoglobina objetivo es, aproximadamente, de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

La dosis inicial es de 150 UI/kg administrada por vía subcutánea 3 veces por semana. Si después de 4 semanas de tratamiento, la hemoglobina ha aumentado por lo menos 1 g/dl (0,62 mmol/l) o el recuento de reticulocitos ha aumentado \geq 40.000 células/ μ l por encima de los valores iniciales, la dosis deberá permanecer en 150 UI/kg. Si el aumento de la hemoglobina es $<$ 1 g/dl ($<$ 0,62 mmol/l) y el recuento de reticulocitos ha aumentado $<$ 40.000 células/ μ l por encima de los valores iniciales, incrementar la dosis a 300 UI/kg. Si después de 4 semanas de tratamiento con la dosis de 300 UI/kg, la hemoglobina ha aumentado \geq 1 g/dl (\geq 0,62 mmol/l) o el recuento de reticulocitos se ha incrementado \geq 40.000 células/ μ l, la dosis deberá permanecer en 300 UI/kg. Sin embargo, si la hemoglobina ha aumentado $<$ 1 g/dl ($<$ 0,62 mmol/l) y el recuento de reticulocitos se ha incrementado $<$ 40.000 células/ μ l por encima de los valores iniciales, la respuesta es poco probable y se debería interrumpir el tratamiento. El régimen de dosificación recomendado se describe en el siguiente diagrama:



Ajuste de Dosis:

Se deberá evitar un incremento de la tasa de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) al mes o que los niveles de hemoglobina sean $>$ 14 g/dl ($>$ 8,7 mmol/l). Si la hemoglobina aumenta por encima de 2 g/dl (1,25 mmol/l) al mes, reducir la dosis de epoetina alfa en un 25 - 50% dependiendo del aumento de la tasa de hemoglobina. Si la hemoglobina excede de 14 g/dl (8,7 mmol/l), interrumpir el tratamiento hasta que sea inferior a 12 g/dl (7,5 mmol/l) y después volver a administrar epoetina alfa con una dosis un 25% más baja que la dosis previa.

La terapia con epoetina alfa se deberá continuar hasta un mes después del final de la quimioterapia.

Pacientes adultos quirúrgicos incluidos en un programa de predonación autóloga:

Se deberá utilizar la vía de administración intravenosa. Cuando llegue el momento de la donación de sangre, epoetina alfa se deberá administrar una vez finalizado el procedimiento de la donación de sangre.

Los pacientes con anemia leve (hematócrito de 33-39%) que necesiten un predepósito \geq 4 unidades de sangre deberán ser tratados con epoetina alfa a la dosis de 600 UI/kg 2 veces por semana durante las 3 semanas anteriores a la cirugía. Utilizando este régimen, fue posible extraer \geq 4 unidades de sangre en

el 81% de los pacientes tratados con epoetina alfa en comparación con el 37% de los pacientes que recibieron placebo. La terapia con epoetina alfa disminuyó el riesgo de exposición a sangre homóloga en un 50% en comparación con los pacientes que no recibieron epoetina alfa.

Todos los pacientes que estén siendo tratados con epoetina alfa deberán recibir un suplemento adecuado de hierro (p.ej.: 200 mg diarios de hierro elemental por vía oral) durante el curso del tratamiento con epoetina alfa. El suplemento de hierro deberá iniciarse lo antes posible, incluso varias semanas antes de que comience la predonación de sangre autóloga, con el fin de conseguir unas reservas elevadas de hierro antes de comenzar la terapia con epoetina alfa.

Pacientes adultos programados para cirugía ortopédica electiva

Se deberá utilizar la vía de administración subcutánea.

El régimen de dosificación recomendado es de 600 UI/kg de epoetina alfa, administrado semanalmente durante tres semanas (días -21, -14 y -7) antes de la intervención quirúrgica y el día de la cirugía. Si por necesidades médicas, el tiempo previsto antes de la cirugía se reduce a menos de tres semanas, se administrarán 300 UI/kg de epoetina alfa diariamente durante 10 días consecutivos antes de la cirugía, el día de la cirugía y los cuatro días inmediatamente posteriores. Si al realizar evaluaciones hematológicas durante el período preoperatorio, el nivel de hemoglobina alcanza 15 g/dl, o superior, se interrumpirá la administración de epoetina alfa y no se administrarán las dosis posteriores.

Se recomienda cautela para asegurarse de que los pacientes no presentan deficiencia de hierro al comienzo del tratamiento.

Todos los pacientes en tratamiento con epoetina alfa deberán recibir un suplemento adecuado de hierro (p.ej.: 200 mg diarios de hierro elemental por vía oral) durante el curso de tratamiento con epoetina alfa. Si es posible, se administrará el suplemento de hierro antes de iniciar la terapia con epoetina alfa, para alcanzar unas reservas de hierro adecuadas.

4.3 Contraindicaciones

Los pacientes que desarrollen Aplasia Pura de Células Rojas (APCR) siguiendo un tratamiento con cualquier eritropoyetina, no deberán recibir EPOPEN o cualquier otra eritropoyetina (ver sección 4.4 – Aplasia Pura de Células Rojas).

Hipertensión no controlada.

Todas las contraindicaciones asociadas con los programas de predonación de sangre autóloga deberán ser respetadas en los pacientes que reciben epoetina alfa.

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de este producto.

El uso de epoetina alfa en pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva y que no estén participando en un programa de predonación de sangre autóloga está contraindicado en pacientes con coronariopatías, arteriopatías periféricas, enfermedades de las arterias carótidas o cerebrovasculares de carácter grave, incluidos los pacientes que hayan sufrido recientemente infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.

Pacientes que por algún motivo no puedan recibir un tratamiento profiláctico antitrombótico adecuado.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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 aplasia pura de células rojas (eritroblastopenia) se ha comunicado raramente tras tratamientos de meses a años con EPOPEN u otras eritropoyetinas. Como los casos de APCR están fundamentalmente asociados con la vía de administración subcutánea, EPOPEN debe de administrarse a los pacientes con insuficiencia renal crónica siempre que sea

posible por vía intravenosa. En la mayoría de estos pacientes se han detectado anticuerpos frente a las eritropoyetinas. En pacientes en los que se desarrolle una repentina falta de eficacia terapéutica deben investigarse las causas habituales de falta de respuesta (por ej.: déficit de hierro, folato o vitamina B12, intoxicación por aluminio, infección o inflamación, pérdida de sangre y hemólisis). Si no se identifica ninguna causa, deberá considerarse la realización de un examen de médula ósea. Si se diagnostica APCR, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento con EPOPEN y deberá considerarse la determinación de anticuerpos frente a eritropoyetina. Los pacientes no deberán cambiar a otro producto, ya que los anticuerpos anti-eritropoyetina pueden causar una reacción cruzada con otras eritropoyetinas. Se deberán excluir otras causas de aplasia pura de células rojas e instaurar el tratamiento apropiado (ver sección 4.2 y 4.3).

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 tratamiento antihipertensivo. Si no puede controlarse la tensión arterial, se deberá interrumpir el tratamiento con epoetina alfa.

En pacientes con insuficiencia renal crónica y cáncer que estén recibiendo epoetina alfa, se deberán determinar regularmente los niveles de hemoglobina hasta alcanzar un nivel estable, y después periódicamente.

Epoetina alfa debe utilizarse también con precaución en los casos de epilepsia y de insuficiencia hepática crónica.

En casos aislados se ha observado hiperkaliemia. En pacientes con insuficiencia renal crónica, la corrección de la anemia podría dar lugar a un aumento del apetito, y de la ingesta de potasio y proteínas. Puede que se requiera un ajuste periódico de las sesiones de diálisis para mantener los niveles de urea, creatinina y potasio en el rango deseado. 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), debe considerarse la suspensión de epoetina alfa hasta que la hiperkaliemia se haya corregido.

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. Se recomienda controlar regularmente el recuento de plaquetas durante las primeras 8 semanas de tratamiento.

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.

Se deben tener en cuenta y tratarse antes de iniciar el tratamiento con epoetina alfa otras causas de anemia (deficiencia de hierro, hemólisis, pérdida de sangre, deficiencias de vitamina B₁₂ o folato). En la mayoría de los casos, los valores de ferritina en suero descienden simultáneamente con el aumento del volumen de la masa celular. Con el fin de asegurar la respuesta óptima a epoetina alfa se deben asegurar unos depósitos de hierro adecuados:

- En pacientes con insuficiencia renal crónica cuyos niveles de ferritina estén por debajo de 100 ng/ml, se recomienda un suplemento de hierro oral de por ejemplo 200-300 mg/día (100-200 mg/día para pacientes pediátricos).
- En pacientes con cáncer cuya saturación de transferrina esté por debajo del 20% se recomienda una sustitución de hierro oral de 200-300 mg/día.

También, deberían considerarse todos estos factores adicionales de anemia cuando se decide duplicar la dosis de epoetina alfa en los pacientes oncológicos.

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

Para minimizar el riesgo potencial de efectos tromboticos en pacientes oncológicos que reciben quimioterapia y cuyo incremento medio de hemoglobina excede de 2 g/dl por mes o el nivel de hemoglobina excede de 14 g/dl, se debería seguir minuciosamente la adaptación de la dosis detallada en la sección 4.2 (ver sección 4.2: Ajuste de dosis).

Se deberán respetar todas las advertencias y precauciones especiales asociadas con los programas de predonación autóloga, especialmente las relacionadas con la sustitución rutinaria del volumen.

En pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva se deberá determinar y tratar, si es posible, la causa de la anemia antes de instaurar tratamiento con epoetina alfa.

Los sucesos tromboticos pueden constituir un riesgo en esta población por lo que deberá sopesarse cuidadosamente esta posibilidad frente al beneficio derivado del tratamiento en este grupo de pacientes.

Los pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía ortopédica mayor electiva deberán recibir un tratamiento profiláctico antitrombotico adecuado, ante la posibilidad de trombosis y sucesos vasculares en los pacientes quirúrgicos, especialmente los que padecen enfermedad cardiovascular subyacente. Además, se recomienda una precaución especial en pacientes con predisposición a desarrollar TVPs. Además, en pacientes con una hemoglobina basal >13 g/dl, no puede excluirse la posibilidad de que el tratamiento con epoetina alfa esté asociado con un mayor riesgo de sucesos tromboticos/vasculares en el postoperatorio. Por consiguiente, no deberá utilizarse en pacientes con un nivel de hemoglobina basal >13 g/dl.

En pacientes con insuficiencia renal crónica que presenten cardiopatía isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva clínicamente evidentes, la concentración de mantenimiento de la hemoglobina no deberá exceder el límite superior de la concentración pretendida de hemoglobina tal como se recomienda en el apartado 4.2 Posología y Forma de Administración.

Factor potencial de crecimiento

Epoetina alfa es un factor del crecimiento que estimula principalmente la producción de hematíes. Sin embargo, no puede excluirse la posibilidad de que epoetina alfa pueda actuar como factor de crecimiento en cualquier tipo de tumor, especialmente en el caso de neoplasias mieloides.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No existe evidencia que indique que el tratamiento con epoetina alfa altere el metabolismo de otros fármacos. Sin embargo, 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.

4.6 Embarazo y lactancia

En estudios realizados con animales se ha observado que epoetina alfa disminuye el peso fetal, retrasa la osificación y aumenta la mortalidad cuando se administra en dosis semanales 20 veces superiores aproximadamente 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. No existen estudios adecuados y debidamente controlados en mujeres embarazadas. Por consiguiente:

- En pacientes con insuficiencia renal crónica, epoetina alfa sólo se utilizará durante el embarazo si el beneficio potencial compensa el riesgo potencial para el feto.
- En pacientes quirúrgicas embarazadas o en periodo de lactancia que participen en un programa de predonación de sangre autóloga, el uso de epoetina alfa no está recomendado.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8 Efectos Adversos

- Generales

Se han descrito reacciones cutáneas inespecíficas en asociación con epoetina alfa

Pueden ocurrir síntomas gripales, tales como cefaleas, dolores articulares, sensación de debilidad, mareo y cansancio, especialmente al comienzo del tratamiento.

Se ha observado trombocitosis aunque su aparición es muy poco frecuente. Consultar el Apartado 4.4 Precauciones Especiales.

- Pacientes Adultos y Pediátricos en Hemodiálisis, Pacientes Adultos en Diálisis Peritoneal y Pacientes Adultos No Sometidos Todavía a Diálisis

La reacción adversa más frecuente durante el tratamiento con epoetina alfa es un incremento dosis-dependiente en la presión sanguínea o la agravación de una hipertensión ya existente. Estos aumentos de la presión sanguínea pueden tratarse con medicación. Además, se recomienda controlar la presión sanguínea, especialmente al inicio del tratamiento. Se han producido también las siguientes reacciones en pacientes aislados con presión sanguínea normal o baja: crisis hipertensivas con síntomas semejantes a encefalopatía (p.ej.: cefaleas y confusión) y convulsiones tónico-clónicas generalizadas, que requieren la inmediata atención de un médico y cuidados médicos intensivos. Se deberá prestar especial atención a los dolores de cabeza en forma de migrañas súbitas punzantes como posible signo de advertencia.

Puede presentarse trombosis en el *Shunt*, especialmente en pacientes que tienen tendencia a la hipotensión o cuya fístula arteriovenosa presente 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 pacientes con insuficiencia renal crónica, la aplasia pura de células rojas (eritroblastopenia) se ha comunicado raramente tras tratamientos de meses a años con EPOEN u otras eritropoyetinas. En la mayoría de estos pacientes se han detectado anticuerpos frente a las eritropoyetinas (Ver apartado 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo).

- Pacientes adultos anémicos con cáncer sometidos a quimioterapia

Puede aparecer hipertensión en los pacientes tratados con epoetina alfa. Por consiguiente, se deberán controlar minuciosamente los niveles de hemoglobina y la presión sanguínea.

- Pacientes Quirúrgicos en programas de predonación de sangre autóloga

Independientemente del tratamiento con epoetina alfa, pueden aparecer sucesos trombóticos y vasculares en pacientes quirúrgicos con enfermedad cardiovascular subyacente tras procedimientos repetidos de flebotomía. Por tanto, estos pacientes deberán ser sometidos de forma rutinaria a una sustitución del volumen sanguíneo.

- Pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva

En pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva, con una hemoglobina basal de 10 a 13 g/dl, la incidencia de sucesos trombóticos/vasculares (TVPs en su mayoría), en la población total de pacientes incluidos en ensayos clínicos, fue al parecer similar entre los distintos grupos de dosificación de epoetina alfa y el grupo placebo, aunque la experiencia clínica es limitada.

Además, en pacientes con una hemoglobina basal >13 g/dl, no puede excluirse la posibilidad de que el tratamiento con epoetina alfa esté asociado con un mayor riesgo de sucesos tromboticos/vasculares en el post-operatorio.

4.9 Sobredosificación

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Clasificación ATC: B03XA01

5.1 Propiedades farmacodinámicas

La eritropoyetina es una glucoproteína que estimula, como factor hormonal de estimulación mitótica y diferenciación, la formación de eritrocitos a partir de los precursores del compartimento de células progenitoras.

El peso molecular aparente de la eritropoyetina es de 32.000 a 40.000 daltons. La fracción proteica de la molécula es aproximadamente del 58% y consta de 165 aminoácidos. Las cuatro cadenas de carbohidratos están unidas a la proteína mediante tres enlaces N-glucosídicos y un enlace O-glucosídico. La epoetina alfa obtenida por tecnología genética es glucosilada y la composición de aminoácidos y carbohidratos es idéntica a la de la eritropoyetina endógena humana aislada de la orina de pacientes anémicos.

Epoetina alfa tiene la pureza más alta que es posible obtener según el estado actual de la tecnología. En particular, en las concentraciones del principio activo que se utiliza en humanos no se detectan residuos de la línea celular utilizada en la producción.

La eficacia biológica de epoetina alfa se ha demostrado in vivo en varios modelos de animales (ratas normales y anémicas, ratones policitémicos). Después de la administración de epoetina alfa, aumenta el número de eritrocitos, los valores de Hgb y el recuento de reticulocitos, así como la tasa de incorporación de Fe⁵⁹.

Tras la incubación con epoetina alfa se ha encontrado in vitro (cultivo de células del bazo de ratón) un incremento de la incorporación del H³-timidina en las células eritroides nucleadas del bazo.

Con la ayuda de cultivos de células de médula ósea de humanos se ha podido demostrar que epoetina alfa estimula específicamente la eritropoyesis y no afecta a la leucopoyesis. No se han detectado acciones citotóxicas de epoetina alfa en las células de la médula ósea.

En tres estudios controlados con placebo se incluyeron 721 pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia sin platino; 389 pacientes presentaban tumores malignos hematológicos (221 de mieloma múltiple, 144 de linfoma no-Hodgkin y 24 de otros tipos de tumores malignos hematológicos) y 332 con tumores sólidos (172 de mama, 64 ginecológicos, 23 de pulmón, 22 de próstata, 21 gastrointestinales y 30 de otros tipos de tumores). En dos amplios estudios abiertos se incluyeron 2697 pacientes con cáncer que recibieron quimioterapia sin platino; 1895 con tumores sólidos (683 de mama, 260 de pulmón, 174 ginecológicos, 300 gastrointestinales y 478 de otros tipos de tumores) y 802 con tumores malignos hematológicos.

En un estudio prospectivo, aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo realizado en 375 pacientes anémicos con cánceres no mieloides y en tratamiento con quimioterapia sin platino, se observó una disminución significativa de las secuelas relacionadas con la anemia (ej.: fatiga, disminución de la energía y reducción de la actividad) medidas con los siguientes instrumentos y escalas: Escala general "Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia" (FACT-An), escala de fatiga FACT-An y escala Lineal Analógica del Cáncer (CLAS). Otros dos ensayos más pequeños, aleatorios y controlados con placebo resultaron insuficientes para mostrar mejorías significativas en

los parámetros de calidad de vida medidos con las escalas EORTC-QLQ-C30 o CLAS, respectivamente.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

- Vía I.V.

La determinación de epoetina alfa tras la administración intravenosa de dosis múltiples muestra una semi-vida de aproximadamente 4 horas en voluntarios normales y una semi-vida algo más prolongada en pacientes con insuficiencia renal, de 5 horas aproximadamente. En niños se ha comunicado una semi-vida de 6 horas aproximadamente.

- Vía S.C.

Después de la inyección subcutánea, los niveles séricos de epoetina alfa son muy inferiores a los niveles alcanzados tras la inyección i.v., aumentando lentamente y alcanzando un pico entre 12 y 18 horas después de la dosis. El pico es siempre bastante más bajo que el conseguido por vía i.v. (aproximadamente 1/20 del valor).

No hay acumulación: los niveles siguen siendo iguales, independientemente de que se determinen 24 horas después de la primera inyección o 24 horas después de la última inyección.

La vida media resulta difícil de evaluar para la vía subcutánea y se estima en unas 24 horas.

La biodisponibilidad de la inyección subcutánea de epoetina alfa es muy inferior con respecto a la administración del fármaco por vía intravenosa: el 20% aproximadamente.

5.3 Datos Preclínicos sobre Seguridad

Toxicidad crónica

En algunos estudios toxicológicos preclínicos 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).

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogénesis.

Mutagénesis

Epoetina alfa no mostró cambio alguno en el test de mutagenicidad (Ames) y en el test de micronúcleos.

Toxicología de la reproducción

Ver 4.6 “Uso durante el embarazo y la lactancia”.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Relación de excipientes

fosfato sódico monobásico dihidratado

fosfato sódico dibásico dihidratado

cloruro sódico

polisorbato 80

glicina

agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

No administrar mediante infusión intravenosa o conjuntamente en solución con otros medicamentos.

6.3 Período de validez

Jeringas: 18 meses

Viales: 24 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Almacenar entre 2° y 8°C. No congelar ni agitar y proteger de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Jeringas de vidrio Tipo I.

Envase con 6 jeringas precargadas conteniendo	1000 UI/0,5 ml de epoetina alfa
Envase con 6 jeringas precargadas conteniendo	2000 UI/0,5 ml de epoetina alfa
Envase con 6 jeringas precargadas conteniendo	3000 UI/0,3 ml de epoetina alfa
Envase con 6 jeringas precargadas conteniendo	4000 UI/0,4 ml de epoetina alfa
Envase con 6 jeringas precargadas conteniendo	5000 UI/0,5 ml de epoetina alfa
Envase con 6 jeringas precargadas conteniendo	6.000 UI/0,6 ml de epoetina alfa
Envase con 6 jeringas precargadas conteniendo	7.000 UI/0,7 ml de epoetina alfa
Envase con 6 jeringas precargadas conteniendo	8.000 UI/0,8 ml de epoetina alfa
Envase con 6 jeringas precargadas conteniendo	9.000 UI/0,9 ml de epoetina alfa
Envase con 6 jeringas precargadas conteniendo	10.000 UI/1 ml de epoetina alfa

Viales de vidrio Tipo I.

Envase con 6 viales conteniendo	1000 UI/0,5 ml de epoetina alfa
Envase con 6 viales conteniendo	2000 UI/1,0 ml de epoetina alfa
Envase con 6 viales conteniendo	4000 UI/1,0 ml de epoetina alfa
Envase con 6 viales conteniendo	10000 UI/1,0 ml de epoetina alfa

6.6 Instrucciones de uso/manipulación

No procede

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios PENSA
Avda. Mare de Déu de Montserrat, 215
08041 Barcelona

8. NÚMERO(S) DEL REGISTRO COMUNITARIO DE MEDICAMENTOS

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

10. FECHA DE LA REVISIÓN (PARCIAL) DEL TEXTO

12 de Julio de 2002