

RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

1.1 Denominación de la especialidad

EPREX 40.000 UI/ml, solución inyectable

1.2 Denominación Común Internacional

Epoetinum alfa

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial con 1,0 ml de solución inyectable contiene 40.000 UI de epoetinum alfa que corresponden a 336 µg.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- EPREX 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, [6,2-8,1 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).
- EPREX 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.

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 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, epoetinum 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 ≥ 4 unidades de sangre deberán ser tratados con epoetinum 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 ≥ 4 unidades de sangre en el 81% de los pacientes tratados con epoetinum alfa en comparación con el 37% de los pacientes que recibieron placebo. La terapia con epoetinum alfa disminuyó el riesgo de exposición a sangre homóloga en un 50% en comparación con los pacientes que no recibieron epoetinum alfa.

Todos los pacientes que estén siendo tratados con epoetinum 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 epoetinum 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 epoetinum 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 epoetinum 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 epoetinum 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 epoetinum 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 epoetinum 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 epoetinum alfa. Si es posible, se administrará el suplemento de hierro antes de iniciar la terapia con epoetinum 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 EPREX 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 epoetinum alfa.

Hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de este producto.

El uso de epoetinum 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 todos los pacientes tratados con epoetinum alfa, la tensión arterial deberá ser minuciosamente monitorizada y controlada según sea necesario. Epoetinum 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 epoetinum alfa.

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

Para una óptima respuesta a epoetinum alfa, se deberá garantizar que existen unas reservas adecuadas de hierro, y las deficiencias de ácido fólico y vitamina B₁₂ deben ser excluidas antes de iniciar la terapia. En la mayoría de los casos, los valores de ferritina sérica descienden simultáneamente con el aumento del volumen de la masa celular.

Durante el tratamiento con epoetinum 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 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 epoetinum alfa. Los sucesos trombóticos 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 antitrombótico 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 epoetinum alfa esté asociado con un mayor riesgo de sucesos trombóticos/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, la aplasia pura de células rojas (eritroblastopenia) se ha comunicado raramente tras tratamientos de meses a años con Eprex u otras eritropoyetinas. Como los casos de APCR están fundamentalmente asociados con la vía de administración subcutánea, EPREX 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 EPREX 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).

Factor potencial de crecimiento

Epoetinum alfa es un factor del crecimiento que estimula principalmente la producción de hematíes. Sin embargo, no puede excluirse la posibilidad de que epoetinum 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 epoetinum 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 epoetinum 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 hematócrito.

No existe evidencia de interacción entre epoetinum 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 epoetinum 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 quirúrgicas embarazadas o en periodo de lactancia que participen en un programa de predonación de sangre autóloga, el uso de epoetinum 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 epoetinum 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 Advertencias y Precauciones Especiales de empleo.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la aplasia pura de células rojas (eritroblastopenia) se ha comunicado raramente tras tratamientos de meses a años con Eprex 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 Quirúrgicos en programas de predonación de sangre autóloga**

Independientemente del tratamiento con epoetinum 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 epoetinum 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 epoetinum alfa esté asociado con un mayor riesgo de sucesos trombóticos/vasculares en el post-operatorio.

4.9 Sobredosificación

El margen terapéutico de epoetinum alfa es muy amplio. La sobredosificación con epoetinum 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 epoetinum 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.

Epoetinum 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 epoetinum alfa se ha demostrado in vivo en varios modelos de animales (ratas normales y anémicas, ratones policitémicos). Después de la administración de epoetinum alfa, aumenta el número de eritrocitos, los valores de Hgb y el recuento de reticulocitos, así como la tasa de incorporación de Fe^{59} .

Tras la incubación con epoetinum alfa se ha encontrado in vitro (cultivo de células del bazo de ratón) un incremento de la incorporación del H^3 -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 epoetinum alfa estimula específicamente la eritropoyesis y no afecta a la leucopoyesis. No se han detectado acciones citotóxicas de epoetinum alfa en las células de la médula ósea.

Epoetinum alfa, como otros factores de crecimiento hematopoyético, ha demostrado, "in vitro", poseer propiedades estimuladoras de las células endoteliales humanas. En más de 10 años de experiencia no se han observado consecuencias clínicas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

- Vía I.V.

La determinación de epoetinum alfa tras la administración intravenosa de dosis múltiples muestra una semi-vida de aproximadamente 4 horas en voluntarios normales.

- Vía S.C.

Después de la inyección subcutánea, los niveles séricos de epoetinum 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 epoetinum 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 epoetinum 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 epoetinum alfa durante 3 años en comparación con un grupo control equiparable de pacientes en diálisis que no recibieron tratamiento con epoetinum alfa).

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de carcinogénesis.

Mutagénesis

Epoetinum 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, glicina, polisorbato 80 y agua para inyección.

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Período de validez

2 años

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

Para inyección:

Envase con un vial de 40.000 UI/ 1,0 ml de epoetinum alfa,
envase con 4 viales de 40.000 UI/1,0 ml de epoetinum alfa y
envase con 6 viales de 40.000 UI/1,0 ml de epoetinum alfa.

6.6 Instrucciones de uso/manipulación

No procede

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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