ERITROPOYETINA® ROWE

r-Hu-Eritropoyetina

Solución inyectable

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. Tiene un peso molecular de 30.400 Daltons y la misma secuencia de aminoácidos que la Eritropoyetina natural.

FÓRMULAS

Cada frasco ampolla o jeringa prellenada contiene:
ERITROPOYETINA 2000 UI:
r-hu-Eritropoyetina ..... 2.000 UI;
Exc. c.s.p. ..... 1,00 ml.
ERITROPOYETINA 4000 UI:
r-hu-Eritropoyetina ..... 4.000 UI;
Exc. c.s.p. ..... 1,00 ml.
ERITROPOYETINA 10000 UI:
r-hu-Eritropoyetina ..... 10.000 UI;
Exc. c.s.p. ..... 1,00 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Estimulación de la división y diferenciación de los progenitores eritroides.

INDICACIONES Y USOS

Tratamiento de la anemia de los pacientes con falla renal crónica
Tratamiento de la anemia en los pacientes infectados con el virus de HIV y tratados con Zidovudina
Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer en quimioterapia
Reducción de la transfusión sanguínea alogénica en pacientes quirúrgicos
Tratamiento de la anemia de los pacientes con falla renal crónica
La Eritropoyetina 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 se indica para elevar o mantener el nivel de los glóbulos rojos (determinados por el hematocrito y la hemoglobina) y disminuir la necesidad de transfusiones en estos pacientes. Los pacientes que no están en diálisis con anemia sintomática deben tener una hemoglobina inferior a 10 g/dL para considerar la terapia con Eritropoyetina.
No está indicado el uso de Eritropoyetina para pacientes que requieren una corrección inmediata de una anemia severa. El uso de Eritropoyetina puede obviar la necesidad de transfusiones sanguíneas de mantenimiento pero no es un sustituto para la transfusión de emergencia.
Previo al inicio de la terapia, deberán valorarse los depósitos de hierro, incluyendo la saturación de transferrina, y ferritina sérica. La saturación de transferrina debe ser al menos del 20% y la ferritina al menos de 100 ng/ml. La presión sanguínea debe ser monitorizada de cerca y controlada durante la terapia. Debe administrarse bajo la supervisión de un médico calificado (ver DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN).
Tratamiento de la anemia en los pacientes infectados con el virus de HIV y tratados con Zidovudina
La Eritropoyetina 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 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 gastrointestinal.
El uso de Eritropoyetina, a la dosis de 100 Unidades/kg 3 veces por semana es efectiva para descender las necesidades de transfusión y aumentar los niveles de los glóbulos rojos en los pacientes anémicos infectados por HIV, tratados con zidovudina, cuando los niveles de Eritropoyetina endógena sérica son de 500 mUnidades/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 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 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 para evitar las transfusiones. No está indicada para el tratamiento de la anemia debido a deficiencias de folato o hierro, hemólisis o sangrado gastrointestinal.
La Eritropoyetina no está indicada en pacientes que reciben terapia hormonal, productos terapéuticos biológicos, o radioterapia a pesar de estar recibiendo quimioterapia mielosupresiva concomitante.
La Eritropoyetina no está indicada en pacientes que reciben terapia mielosupresiva cuando el resultado anticipado es la curación.
El uso de la Eritropoyetina no ha demostrado, en estudios clínicos controlados, mejorar los síntomas de la anemia, calidad de vida, fatiga, o bienestar del paciente.
Reducción de la transfusión sanguínea alogénica en pacientes quirúrgicos
El uso de Eritropoyetina está indicado para el tratamiento de la anemia en los pacientes coordinados para cirugía no cardiaca, no vascular, para reducir el riesgo de transfusiones (hemoglobina > 10 a ≤ 13 g/dl). Se indica su administración en pacientes con alto riesgo de transfusiones perioperatorias, en los que se prevé que la pérdida anticipada de sangre será importante.
No se indica el uso de Eritropoyetina para los pacientes que desean donar sangre autóloga. La seguridad del uso perioperatorio de Eritropoyetina se ha estudiado solamente en pacientes que recibían profilaxis anticoagulante.

FARMACOLOGÍA

Mecanismo de acción
El gen de la Eritropoyetina se encuentra disponible para el tratamiento de la anemia debida a su deficiencia.
La Eritropoyetina es una hormona producida por el riñón que promueve la proliferación y maduración de progenitores eritroides. Esto se traduce en un aumento del recuento de reticulocitos, seguido por elevación de la hemoglobina y hematocrito.
Farmacocinética
Luego de una administración IV, la Eritropoyetina tiene una eliminación que sigue una cinética de primer orden, siendo la vida media entre 4 y 13 horas en el adulto y en el niño con insuficiencia renal crónica (IRC). Dentro del rango de dosis terapéutico, se mantienen niveles de Eritropoyetina detectables en plasma durante al menos 24 horas. Luego de la administración subcutánea de Eritropoyetina 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.
En voluntarios normales, la vida media intravenosa de Eritropoyetina es aproximadamente un 20% más corta que la vida media en pacientes con IRC. La farmacocinética de Eritropoyetina no se ha estudiado en pacientes infectados por HIV.
El perfil farmacocinético de Eritropoyetina en niños y adolescentes parece ser similar al de los adultos. Hay datos limitados en neonatos que indican que el volumen de distribución es entre 1.5 y 2 veces mayor en prematuros que en adultos sanos y el clearence es hasta 3 veces mayor en estos pacientes.
Al comienzo de la acción hay un incremento del recuento de reticulocitos (efecto inicial) dentro de los 7 a 10 días posteriores a la administración. Generalmente en 2 a 6 semanas ocurren aumentos en el recuento de glóbulos rojos, hematocrito y hemoglobina, clínicamente significativos. La velocidad y el grado de respuesta son dependientes de la dosis y de la disponibilidad de hierro de los depósitos.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Pacientes con insuficiencia renal crónica
Las dosis de inicio con Eritropoyetina se encuentran dentro del rango de 50-100 UI/kg 3 veces por semana, para adultos. La dosis recomendada en niños con IRC en diálisis es de 50 Unidades/kg 3 veces por semana para alcanzar y mantener niveles de hemoglobina entre 10-12 g/dl. Se recomienda individualizar las dosis para alcanzar y mantener niveles de hemoglobina entre 10-12 g/dL. La dosis de Eritropoyetina debe reducirse cuando la hemoglobina llegue a 12 g/dL, o aumente más de 1 g/dL en un período de 2 semanas.
Eritropoyetina puede ser administrado por inyección SC o por inyección IV puncionando el puerto de inyección de la vía venosa del paciente. En los pacientes en hemodiálisis la inyección IV de Eritropoyetina, puede realizarse, previa desinfección del puerto de inyección de la vía venosa de acceso del paciente, en bolo, 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 Eritropoyetina. Aquellos pacientes entrenados pueden auto administrarse Eritropoyetina sin supervisión médica tanto por vía IV como SC.
La tabla a continuación es una guía para la dosificación en pacientes con IRC. Se recomienda individualizar las dosis para alcanzar y mantener niveles de hemoglobina entre 10-12 g/dL.

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

Durante el tratamiento se recomienda controlar los parámetros hematológicos en forma regular.
Aquellos pacientes que no logran mantener el nivel de hemoglobina dentro del rango de 10-12 g/dL, a pesar del uso apropiado de la Eritropoyetina en un período de 12 semanas, no deberían recibir dosis mayores de Eritropoyetina y se aconseja utilizar la menor dosis terapéutica que permita mantener el nivel de hemoglobina necesario para evitar transfusiones recurrentes.
Se deberán evaluar otras causas de anemia y se continuará con el monitoreo de la hemoglobina, si la respuesta mejora se aconseja ajustar las dosis o discontinuar la terapia con Eritropoyetina en caso de no respuesta o necesidad de transfusiones recurrentes.
Evaluación pre tratamiento del hierro
Previo y durante el tratamiento con Eritropoyetina deben evaluarse los depósitos de hierro, incluyendo la saturación de transferrina y la ferritina sérica. La saturación de transferrina debe ser al menos del 20%, y la ferritina de al menos 100 ng/ml. En general todos los pacientes requerirán suplementación de hierro para aumentar o mantener la saturación de transferrina, lo que sustentará adecuadamente la eritropoyesis inducida por la Eritropoyetina.
Ajuste de dosis
Las dosis se deberán ajustar para lograr y mantener niveles de hemoglobina entre 10-12 g/dL.
No se deberían realizar aumentos de las dosis más de una vez al mes. Si la hemoglobina aumenta y llega a 12 g/dL la dosis debería ser reducida en un 25%. Si la hemoglobina continúa aumentando, se debería suspender temporalmente la Eritropoyetina hasta que ésta descienda, en este momento la dosis deberá reanudarse un 25% más baja que la utilizada anteriormente. Si la hemoglobina aumenta más de 1 g/dL en un período de 2 semanas se deberá descender la dosis un 25%. Si el aumento de la hemoglobina es menor a 1 g/dL en un período de 4 semanas y los depósitos de hierro son los adecuados, la dosis de Eritropoyetina puede aumentarse un 25%. Los aumentos posteriores deben realizarse luego de pasadas 4 semanas hasta obtener la hemoglobina deseada.
Dosis de mantenimiento
La dosis de mantenimiento deberá individualizarse para cada paciente en diálisis. En un estudio fase 3, multicéntrico con pacientes en hemodiálisis, la dosis media de mantenimiento fue de 75 UI/kg 3 veces por semana, con un rango de entre 12.5 a 525 UI/kg 3 veces por semana. Casi el 10% de los pacientes requirieron una dosis de 25 UI/kg, o menos, y aproximadamente el 10% de los pacientes requirió más de 200 UI/kg 3 veces por semana para mantener el hematocrito en el rango sugerido. En pacientes pediátricos en hemodiálisis y en pacientes en diálisis peritoneal la dosis media de mantenimiento fue de 167 UI/kg/semana (49 a 447 UI/kg por semana) y 76 UI/kg/semana (24 a 323 UI/kg por semana) administrado en dosis divididas (3 veces por semana o dos veces por semana), respectivamente, para alcanzar el rango deseado de hematocrito de entre 30% y 36%.
Si el hematocrito permanece bajo o por debajo del rango sugerido, deberán revaluarse los depósitos de hierro. Si la saturación de transferrina es menor al 20% se administrarán suplementos de hierro. Si la saturación de transferrina es mayor al 20%, la dosis de Eritropoyetina puede ser incrementada. Estos aumentos de dosis no deben ser más frecuentes que una vez por mes, a menos que esté clínicamente indicado. La hemoglobina podrá determinarse hasta 2 veces por semana durante las siguientes 2-6 semanas después de un aumento de dosis. En pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis la dosis de mantenimiento deberá individualizarse.
Para los pacientes que no están en diálisis la dosis de Eritropoyetina de 75-150 UI/kg por semana han mostrado mantener el hematocrito entre 36-38% hasta por 6 meses, las dosis también deberán individualizarse para mantener los niveles de hemoglobina entre 10-12 g/dL.
Falta de respuesta o ausencia de respuesta
Cerca del 95% de los pacientes con insuficiencia renal crónica respondieron con incrementos clínicamente significativos del hematocrito y casi todos fueron independientes de las transfusiones en un plazo de aproximadamente 2 meses después de iniciada la terapia con Eritropoyetina. Si un paciente no responde o no se logra mantener la respuesta, deberán considerarse otras causas de falta de respuesta.
Pacientes infectados por el virus del HIV tratados con zidovudina
Antes de comenzar la terapia con Eritropoyetina, se recomienda determinar los niveles endógenos de Eritropoyetina sérica (antes de realizar transfusiones). La evidencia disponible sugiere que los pacientes que reciben zidovudina con niveles de Eritropoyetina sérica 500 mUI/ml pueden no responder a la terapia con Eritropoyetina.
En los pacientes infectados por el virus del HIV tratados con zidovudina las dosis de Eritropoyetina deberán individualizarse para lograr y mantener el menor nivel suficiente de hemoglobina para evitar la necesidad de transfusiones y no exceder el límite superior de seguridad de 12 g/dL.
Dosis de inicio
Para los pacientes con Eritropoyetina sérica de ≤ 500 mUI/ml que reciben zidovudina < 4,200 mg/semana, la dosis de inicio recomendada es de 100 UI/kg IV o SC 3 veces por semana por 8 semanas. Para pacientes pediátricos ver PRECAUCIONES, Uso en Pediatría.
Aumento de dosis
Durante el ajuste de la dosis, la hemoglobina debe ser monitorizada en forma semanal. Si la respuesta no es satisfactoria en cuanto a la reducción de la necesidad de transfusiones o aumento deseado del nivel de hemoglobina después de 8 semanas de tratamiento, la dosis de Eritropoyetina puede ser aumentada en 50-100 UI/kg 3 veces por semana. La respuesta debe ser evaluada cada 4 a 8 semanas. Si el paciente no responde satisfactoriamente a la dosis de Eritropoyetina 300 UI/kg 3 veces por semana es poco probable que responda a dosis mayores de Eritropoyetina.
Dosis de mantenimiento
Luego de alcanzar la respuesta deseada (reducción de los requerimientos de transfusión o aumento de la hemoglobina) la dosis de Eritropoyetina debe ser individualizada para mantener la respuesta basándose en factores tal cómo la dosis de zidovudina y la presencia de infecciones intercurrentes o episodios de inflamación. Si la hemoglobina excede el límite superior de 12 g/dL, la dosis deberá reducirse en un 25% cuando el tratamiento se reinicie y luego titulado para mantener el nivel de hemoglobina deseada.
Pacientes con cáncer en quimioterapia
Aunque no se puede estipular el nivel sérico de Eritropoyetina por encima del cual es poco probable que los pacientes responden favorablemente a la terapia con Eritropoyetina, no se recomienda la administración de la droga a pacientes con niveles de Eritropoyetina sérica elevados (ejemplo > 200 mUI/ml).
La terapia no deberá ser iniciada con niveles de hemoglobina ≥ 10 g/dL, la hemoglobina deberá ser controlada semanalmente hasta que los niveles se encuentren estables. El tratamiento deberá ser titulado para mantener el nivel de hemoglobina deseada y evitar transfusiones.
Dosis de inicio
La dosis de inicio recomendada es de 150 UI/kg SC 3 veces por semana en adultos o 40.000 UI SC por semana. La dosis inicial de Eritropoyetina en pacientes pediátricos es de 600 UI/kg IV semanal. Suspender el uso de Eritropoyetina una vez completado el curso de quimioterapia.
Ajuste de dosis
Administración 3 veces por semana

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

Administración semanal

Dosis de inicio Adultos	40,000 UI SC
Pediatría	600 UI/kg IV (máximo 40,000 UI)
Reducir la dosis en un 25% si:	La hemoglobina alcance el nivel necesario para evitar transfusiones, o aumente más de 1 g/dL en un período de 2 semanas.
Suspender la dosis si:	La hemoglobina excede el nivel requerido para evitar transfusiones. Recomenzar con una dosis un 25% más baja cuando se haya llegado a este nivel.
Aumentar la dosis si	La respuesta no es satisfactoria (no aumenta la hemoglobina ≥ 1g/dL luego de 4 semanas de tratamiento, sin haber realizado transfusio - nes) para alcanzar y mantener los niveles de hemoglobina más bajos suficientes para evitar la transfusión de GR.
Para adultos 60,000 UI SC semanal si:	
Para pediatría: 900 UI/kg IV (máximo 60,000 UI) si:	
Discontinuar	Si luego de 8 semanas de tratamiento no hay respuesta medida por los niveles de hemoglobina o persiste la necesidad de transfusiones.

Pacientes quirúrgicos
Antes de comenzar la terapia con Eritropoyetina, la hemoglobina debe estar entre > 10 y ≤ 13 g/dl. La dosis de Eritropoyetina recomendada es de 300 UI/kg/día SC 10 días antes de la cirugía, el día de la cirugía y hasta 4 días después de la misma.
Un esquema alternativo es 600 UI/kg de Eritropoyetina SC en una dosis semanal (21, 14, y 7 días antes de la cirugía) más una cuarta dosis el día de la operación.
Todos los pacientes deben recibir aporte adecuado de hierro. El aporte de hierro deberá iniciarse al comienzo de la terapia con Eritropoyetina y continuar durante todo el tratamiento. Se sugiere realizar profilaxis de la trombosis venosa profunda.

USO EN PEDIATRÍA

Pacientes pediátricos en diálisis
Se ha estudiado el uso de Eritropoyetina en infantes (1 mes a 2 años de edad), niños (2 a 12 años) y adolescentes (12 a 16 años) para el tratamiento de la anemia asociada con IRC que requieren hemodiálisis. La seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 1 mes de edad no han sido establecidas. Los datos de seguridad de acuerdo a los estudios realizados muestran que no hay riesgo aumentado en pacientes pediátricos con IRC comparado con los pacientes adultos con IRC.
Pacientes pediátricos que no requieren diálisis
Se han realizado estudios con Eritropoyetina en pacientes pediátricos con anemia asociada a IRC que no requieren diálisis con edades entre 3 meses 20 años, tratados con 50 a 250 UI/kg SC o IV una a tres veces por semana. Se observaron incrementos de hemoglobina y hematocrito, dosis dependiente con reducción en la necesidad de transfusiones.
Pacientes pediátricos infectados por HIV
Se han publicado estudios en el uso de Eritropoyetina 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.
Uso en pacientes pediátricos en tratamiento oncológico
La seguridad y eficacia del uso de Eritropoyetina en pacientes pediátricos menores de 18 años, en tratamiento oncológico fue evaluado en estudios aleatorizados, placebo control. La dosis inicial administrada fue de 600 UI/kg (máximo 40.000 UI). Se realizaron aumentos de la dosis a 900 UI/kg (máximo 60.000 UI) luego de 5 semanas de tratamiento, sin ascenso de los niveles de hemoglobina en 1 g/dl.
No hubo evidencias de mejoría de calidad de vida relacionado con la salud, incluyendo falta de evidencia en efecto favorable en la mejoría de la fatiga, energía o fuerza en pacientes en tratamiento con Eritropoyetina, comparado con los pacientes que recibieron placebo.

USO EN GERIATRÍA

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

CONTRAINDICACIONES

Hipertensión arterial no controlada. Hipersensibilidad reconocida a algunos de los componentes del producto.

REACCIONES ADVERSAS

Inmunogenicidad
Al igual que con todas las proteínas con uso terapéutico, puede desarrollarse inmunogenicidad. Los anticuerpos neutralizantes, asociados con APCR o anemia severa (con o sin citopenias) se ha reportado en pacientes en tratamiento con Eritropoyetina, en la experiencia post marketing.

Cuando se reporta el desarrollo de dichos anticuerpos, es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además la incidencia observada de la positividad del anticuerpo puede 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 Eritropoyetina, en 82 pacientes, en centros de diálisis no se reportó desarrollo de anticuerpos anti Eritropoyetina en ningún caso.

Pacientes con falla renal crónica

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

PORCENTAJE DE PACIENTES QUE REPORTAN EFECTOS ADVERSOS

Evento	% (N=200)	Evento	% (N=200)
Hipertensión	24	Vómitos	8
Cefalea	16	Dolor Torácico	7
Artralgias	11	Reacciones de piel (sitio de administración)	7
Náuseas	11	Astenia	7
Edema	9	Mareos	7
Fatiga	9	Trombosis del acceso	7
Diarrea	9		

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

Hipertensión

Se han reportado aumentos de la presión arterial en algunos estudios clínicos en general durante los primeros 90 días de tratamiento. En forma ocasional se observó encefalopatía hipertensiva y convulsiones en pacientes con IRC en tratamiento con Eritropoyetina. Hubo una tendencia a presentar mayor probabilidad de eventos adversos hipertensivos en pacientes que presentaban incrementos más rápidos del hematocrito (mayor a 4 puntos porcentuales en 2 semanas).
En el estudio retrospectivo de Eritropoyetina entre los 82 pacientes en 3 casos se reportó agravación de la hipertensión arterial, en pacientes previamente tratados. Se observó un caso de aparición de hipertensión en un paciente que comenzó el tratamiento con Eritropoyetina.

Convulsiones

En pacientes en diálisis, hubo una mayor incidencia de convulsiones durante los primeros 90 días de la terapia (2.5% de los pacientes). Debido al riesgo potencial de aumento de las convulsiones en los primeros 90 días de terapia, la presión arterial y la presencia de síntomas premonitorios deberán controlarse de cerca. Se le deberá advertir a los pacientes que eviten realizar actividades potencialmente peligrosas, cómo por ejemplo conducir u operar maquinaria pesada durante este período.

Reacciones alérgicas

No se observaron reacciones alérgicas o anafilácticas serias. Se observa en general rash o urticaria, aunque poco frecuente, y moderados y transitorios.

Trombosis venosa o de la FAV

Durante la hemodiálisis los pacientes tratados con Eritropoyetina pueden requerir un aumento de la anticoagulación para evitar la aparición de eventos trombóticos.
en el estudio retrospectivo en 82 pacientes se observaron 2 casos de trombosis de la fístula arterio venosa. Dichos casos no pudieron relacionarse causalmente con el uso de Eritropoyetina.

Pacientes HIV positivos tratados con Zidovudina

PORCENTAJE DE PACIENTES QUE REPORTARON EFECTOS ADVERSOS

Evento	% (N=144)	Evento	% (N=144)
Fiebre	38	Congestión (respiratoria)	15
Fatiga	25	Náuseas	15
Cefalea	19	Dificultad respiratoria	14
Tos	18	Astenia	11
Diarrea	16	Reacciones en la piel (sitio de administración)	10
Rash	16	Mareos	9

Reacciones alérgicas

Se han reportado reacciones tipo urticaria dentro de las 48 horas de la exposición a la medicación.

Convulsiones

Ha habido reportes de convulsiones en el tratamiento de pacientes con HIV que recibían Eritropoyetina y zidovudina. Estas reacciones parecen relacionarse con patología subyacente como meningitis o neoplasmas cerebrales, no a la terapia con Eritropoyetina.
Pacientes con cáncer y quimioterapia

PORCENTAJE DE PACIENTES QUE REPORTARON EFECTOS ADVERSOS

Evento	% (N=63)	Evento	% (N=63)
Fiebre	29	Fatiga	13
Diarrea	21	Dificultad respiratoria	13
Náuseas	17	Parestesia	11
Vómitos	17	Infección del tracto respiratorio superior	11
Edema	17	Mareos	5
Astenia	13	Dolor en el tronco	3

Pacientes quirúrgicos

PORCENTAJE DE PACIENTES QUE REPORTARON EFECTOS ADVERSOS

Evento	300 UI/kg	600 UI/kg	Evento	300 UI/kg	600 UI/kg
Fiebre	51	47	Cefalea	13	10
Náuseas	48	45	Mareos	12	11
Constipación	43	51	Infección del tracto urinario	12	11
Reacciones de piel (sitio de administración)	25	26	Diarrea	10	10
			Hipertensión	10	5
Vómitos	22	21	Trombosis venosa profunda	10	0
Reacciones en la piel (sitio de administración)	18	5	Dispepsia	9	7
			Ansiedad	7	11
Prurito	16	14	Edema	6	11
Insomnio	13	21			

ADVERTENCIAS

Aumento de la mortalidad, eventos cardiovasculares y trombóticos serios

Los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), presentaron mayor riesgo de padecer eventos cardiovasculares (CV) serios y muerte con la administración de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) cuando los niveles deseados para la hemoglobina fueron altos, comparado con niveles bajos (13.5 vs. 11.3 g/dL; 14 vs. 10 g/dL) en dos estudios clínicos. Los pacientes con IRC y con una respuesta insuficiente a la terapia con los AEE pueden enfrentarse a mayor riesgo de eventos CV y mortalidad que otros pacientes. Los AEE aumentaron el riesgo de muerte y eventos CV serios en estudios controlados en pacientes con cáncer. Estos eventos incluyen, infarto agudo de miocardio, stroke, falla cardíaca congestiva y trombosis del acceso vascular. El aumento en la tasa de aumento de la hemoglobina > 1 g/dL en un período de 2 semanas puede contribuir a este riesgo aumentado. Se recomienda individualizar las dosis para mantener niveles de hemoglobina en el rango de 10 a 12 g/dL.

Aumento de la mortalidad y/o progresión tumoral

Los AEE resultaron en disminución en el control locorregional, sobrevida libre de progresión y sobrevida global, en estudios clínicos en pacientes con cáncer avanzado de cabeza y cuello que 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.

Aplasia pura de células rojas

Se han reportado casos en la literatura de aplasia de células rojas con el uso de Eritropoyetina. Los mismos se han asociado al desarrollo de anticuerpos neutralizantes. Los reportes han sido mayoritariamente en pacientes con IRC que recibían Eritropoyetina 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 alfa Eritropoyetina y evitar el uso de otras proteínas debido a la posibilidad de reacciones cruzadas. No se reportaron casos de APCR con el uso de Eritropoyetina.

Albúmina (Humana)

Eritropoyetina 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 raro. No se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales o de CVD con el uso de albúmina.

Pacientes con enfermedad renal crónica

Hipertensión

Los pacientes con hipertensión arterial no controlada no deben ser tratados con Eritropoyetina hasta que no se controle adecuadamente la presión arterial. A pesar de que no parece haber un efecto presor directo de la Eritropoyetina, la presión arterial puede elevarse durante el tratamiento con Eritropoyetina. Hasta un 25% de los pacientes en diálisis, en la etapa temprana del tratamiento, pueden requerir tratamiento antihipertensivo o un ajuste del tratamiento existente. La encefalopatía hipertensiva y las convulsiones pueden observarse en pacientes con IRC en tratamiento con Eritropoyetina.
Debe prestarse especial atención para controlar de cerca la presión arterial y tratarla agresivamente en los pacientes tratados con Eritropoyetina. Es importante lograr la colaboración del paciente en este aspecto, controlando la dieta y la adhesión al tratamiento medicamentoso antihipertensivo. Si la presión arterial es difícil de controlar, puede considerarse la reducción de los niveles de hemoglobina descendiendo o suspendiendo la dosis de Eritropoyetina, sabiendo que puede no observarse un descenso significativo de los niveles de hemoglobina por varias semanas.
Se recomienda que la dosis de alfa Eritropoyetina se descienda si el ascenso de la hemoglobina es superior a 1 g/dl en un período de 2 semanas, debido a la posible asociación del aumento excesivo de la hemoglobina con la descompensación de la hipertensión arterial.
En los pacientes con IRC en hemodiálisis con evidencia clínica evidente de enfermedad isquémica cardíaca o insuficiencia cardíaca congestiva, la dosis de Eritropoyetina debe ser ajustada cuidadosamente para alcanzar y mantener niveles de hemoglobina entre 10 y 12 g/dl.

Convulsiones

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

Eventos trombóticos

Durante la hemodiálisis, los pacientes en tratamiento con alfa Eritropoyetina pueden requerir aumento de la anticoagulación con heparina para evitar la trombosis del riñón artificial. Se han reportado otros eventos trombóticos (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio) en estudios clínicos con una tasa anual menor a 0.04 evento por paciente por año. Esto se observó en estudios clínicos donde el hematocrito objetivo era entre 32 y 40% en pacientes con IRC en diálisis o no. El riesgo de eventos trombóticos incluyendo trombosis del acceso vascular, aumentó significativamente en adultos con enfermedad cardíaca isquémica o falla cardíaca congestiva en tratamiento con Eritropoyetina, cuando el hematocrito target era el normal (42%), comparado con el hematocrito target de 30%. Los pacientes con enfermedad cardiovascular pre existente deben ser controlados de cerca.

Pacientes infectados con HIV, tratados con Zidovudina

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

PRECAUCIONES

La administración de cualquier producto biológico por vía parenteral debe ser controlada de cerca para evaluar las posibles reacciones alérgicas u otro efecto secundario. 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* 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* 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. La dosis en cada paciente y en cada indicación debe individualizarse para mantener niveles de hemoglobina entre 10 y 12 g/dl. La dosis debe descenderse cuando se alcanzan niveles de hemoglobina de 12 g/dl o ascenso de más de 1 g/dl en un período de 2 semanas.

Hematología

Se ha observado la exacerbación de la porfiria en forma ocasional en pacientes tratados con *Eritropoyetina* portadores de enfermedad renal crónica. Sin embargo, el uso de *Eritropoyetina* no causó incremento en la eliminación urinaria de metabolitos porfirínicos en voluntarios sanos.
En estudios preclínicos en ratas y perros la terapia con *Eritropoyetina* se asoció con fibrosis subclínica de la médula ósea. La fibrosis de la médula ósea es una complicación conocida de la falla renal crónica en humanos y podría relacionarse con el hiperparatiroidismo secundario u otros factores no conocidos. La incidencia de fibrosis de médula ósea no aumentó en un estudio en pacientes en diálisis tratados con *Eritropoyetina* por 12 a 19 meses comparado con la incidencia de fibrosis de médula en un grupo de pacientes no tratados con alfa *Eritropoyetina*.
La hemoglobina en pacientes con falla renal crónica debe controlarse 2 veces por semana en los pacientes tratados con zidovudina, infectados con el virus del HIV, en pacientes con cáncer los niveles de hemoglobina deben controlarse 1 vez por semana hasta que se estabilice la hemoglobina y luego en forma periódica.

Respuesta demorada o disminuida

Si el paciente no responde o no logra mantener la respuesta dentro del rango recomendado con la dosis administrada deberán considerarse y evaluarse las siguientes etiologías:
1. Deficiencia de hierro: generalmente todos los pacientes requieren aporte de hierro suplementario.
2. Infecciones subyacentes, procesos inflamatorios o malignos.
3. Pérdida oculta de sangre.
4. Enfermedades hematológicas subyacentes (talasemia, anemia refractaria).
5. Déficit de vitaminas: ácido fólico o vitamina B12.
6. Hemólisis.
7. Intoxicación por aluminio.
8. 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.

Evaluación férrica

Durante el tratamiento con *Eritropoyetina* 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 cómo para mantener la eritropoyesis aumentada. La saturación de transferrina debe ser al menos de 20% y la ferritina de al menos 100 ng/ml.
Antes y durante la terapia con *Eritropoyetina* deberá evaluarse el estatus férrico del paciente con determinación de la saturación de transferrina y ferritina sérica (hierro sérico dividido por la capacidad de unión del mismo). En general todos los pacientes requieren suplemento de hierro para incrementar o mantener los niveles de saturación de transferrina que mantendrán la eritropoyesis estimulada por *Eritropoyetina*. Todos los pacientes quirúrgicos tratados con *Eritropoyetina* deben recibir aporte de hierro adecuado durante la terapia para evitar la depleción de hierro y mantener la eritropoyesis.

INTERACCIONES

Las siguientes drogas pueden causar interacciones con *Eritropoyetina:*

Drogas antihipertensivas:

El uso de *Eritropoyetina* puede provocar el aumento de la presión arterial, en especial si el hematocrito aumenta muy rápidamente. Puede requerirse la utilización de más terapia antihipertensiva.

Heparina:

Durante la hemodiálisis los pacientes pueden requerir un aumento de la dosis de heparina para evitar la aparición de fenómenos trombóticos favorecidos por el aumento del volumen de glóbulos rojos.

Suplementación con hierro:

El requerimiento de hierro puede aumentar debido a su utilización en la producción de glóbulos rojos. Muchos médicos recomiendan el aporte de hierro en todos los pacientes que no reciben transfusiones de sangre. Algunos pacientes pueden requerir aporte de hierro parenteral.

CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS Y TRASTORNO DE LA FERTILIDAD

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

Embarazo categoría C

No hay estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Debería reservarse el uso de *Eritropoyetina* durante el embarazo para los casos en los cuales el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto.
Se desconoce si la *Eritropoyetina* se excreta en la leche humana. Dado que muchas drogas se eliminan por esta vía deberá tenerse precaución cuando la droga se administra a una mujer en lactancia.

SOBREDOSIS

Las manifestaciones esperables luego de sobredosis con *Eritropoyetina*, incluyen los síntomas y signos asociados con rápido y excesivo incremento de la hemoglobina, además de los eventos cardiovasculares mencionados antes. Los pacientes expuestos a una sobredosis de *Eritropoyetina* deben ser controlados de cerca para detectar precozmente alteraciones cardiovasculares y hematológicas.
El tratamiento con *Eritropoyetina* puede resultar en policitemia si no se controla adecuadamente y si no se realiza el ajuste de dosis necesario. Puede ser necesaria la realización de flebotomía para el tratamiento de la policitemia. Luego de la resolución del episodio agudo, el tratamiento debe ser controlado de cerca para detectar precozmente el aumento rápido de la concentración de hemoglobina. En el caso de que se observe una respuesta hematopoyética excesivamente rápida, deberá descenderse la dosis de *Eritropoyetina* de acuerdo con las recomendaciones descritas previamente.

PREPARACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

1. No agitar. La agitación vigorosa y prolongada puede desnaturalizar cualquier glicoproteína y producir su inactivación biológica.
2. Retire la jeringa o el vial del envase y controle que la solución sea clara, incolora y sin partículas visibles.
3. Proceda a la inyección de la solución IV o SC, siguiendo una técnica de inyección adecuada.

ALMACENAMIENTO

Conservar entre 2 ºC y 8 ºC. No congelar ni agitar.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 1 frasco ampolla con solución inyectable con 2000, 4000 ó 10000 UI de Eritropoyetina Rowe y jeringa estéril apirógena, ó 1 jeringa prellenada.
Envase conteniendo 100 jeringas prellenadas con solución inyectable con 2000, 4000 ó 10000 UI de Eritropoyetina Rowe.

PRODUCTO MEDICINAL.
EXPENDIO BAJO RECETA MÉDICA.
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.
CONSERVAR ENTRE 2 °C Y 8 °C. NO CONGELAR. PROTEGER DE LA LUZ.
DESECHAR EL RESTO DEL CONTENIDO DE LA JERINGA PRELLENADA, UNA VEZ UTILIZADA PARTE DE LA SOLUCIÓN.

Elaborado por **Laboratorios Clausen S.A.**, Montevideo, Uruguay,
República Dominicana: para **LABORATORIOS ROWE S.R.L.**,
Santo Domingo, República Dominicana.
Reg. Ind. 17090. Reg. San.
Atención al cliente: 809 687 5155 Ext. 231

Rowe®