Eritrogen®
r-Hu-alfa ERITROPOYETINA

Solución inyectable
Vía de administración: IV/SC

Industria Argentina
Venta bajo receta

COMPOSICIÓN
Cada frasco ampolla contiene:

ERITROGEN	2000	4000	10000
r-Hu-alfa-Eritropoyetina	**2.000 UI**	**4.000 UI**	**10.000 UI**
Cloruro de sodio	5,840 mg	5,840 mg	5,840 mg
Fosfato monosódico dihidratado	1,164 mg	1,164 mg	1,164 mg
Fosfato disódico dihidratado	2,225 mg	2,225 mg	2,225 mg
Albúmina humana	2,500 mg	2,500 mg	2,500 mg
Agua para inyección c.s.p.	1 ml	1 ml	1 ml

ADVERTENCIAS
EL USO DE ERITROPOYETINA PUEDE CAUSAR AUMENTO DE LA MORTALIDAD, EVENTOS CARDIOVASCULARES Y TROMBOEMBÓLICOS SERIOS, ADEMÁS DE PROGRESIÓN TUMORAL.
Falla renal
En dos ensayos clínicos los pacientes que tuvieron mayores valores de hemoglobina (13,5 vs. 11,3 g/dl y 14 vs. 10 g/dl), presentaron una mayor cantidad de eventos cardiovasculares y mayor riesgo de muerte cuando se les administraron agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE). Se debe individualizar la dosis para alcanzar y mantener los niveles de hemoglobina en un rango entre 10 a 12 g/dl.
Cáncer
En algunos ensayos clínicos, en pacientes con cáncer de mama avanzado, cabeza y cuello, linfomas y cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), los AEE disminuyeron la supervivencia global y/o el tiempo de la progresión tumoral, cuando los valores de hemoglobina fueron ≥12 g/dl.
No debe ser excluida la probabilidad de disminución de la supervivencia y la progresión tumoral cuando el objetivo con los AEE fuese una hemoglobina menor de 12 g/dl.
Para minimizar estos riesgos, se recomienda administrar la menor dosis necesaria para disminuir las transfusiones de glóbulos rojos.
Se deben utilizar estas sustancias, en el tratamiento de la anemia secundaria al uso de quimioterapia mielosupresiva.
Se sugiere discontinuar el tratamiento con eritropoyetina luego de la finalización de la quimioterapia.
Uso peri-operatorio
La eritropoyetina aumentó la frecuencia de trombosis venosa profunda, en aquellos pacientes que no recibieron anticoagulación profiláctica. Se debe considerar el uso de la profilaxis para la trombosis venosa profunda.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Promoción de la proliferación y maduración de progenitores eritroides.

INDICACIONES
Anemia asociada con insuficiencia renal crónica
Eritrogen® está indicado en el tratamiento de pacientes con falla renal crónica, se encuentren o no en tratamiento dialítico.
Eritrogen® está indicado para aumentar o mantener los niveles de los glóbulos rojos [expresado como valores de hematocrito (Hto) y/o hemoglobina (Hb)] y para disminuir la necesidad de transfusiones en estos pacientes.
Para considerar una terapia con eritropoyetina, los pacientes con anemia sintomática y sin tratamiento dialítico, deben tener valores de Hb por debajo de 10 g/dl.
Eritrogen® no está indicado en pacientes que requieren la inmediata corrección de la anemia. La eritropoyetina puede disminuir la necesidad de transfusiones de sangre pero no es un sustituto de las transfusiones de urgencia.
Se deberán evaluar los depósitos de hierro previo al inicio de la terapéutica con **Eritrogen®**. La saturación de transferrina debe ser al menos del 20% y la de ferritina al menos de 100 ng/ml. La tensión arterial deberá estar dentro de los parámetros de la normalidad y tendrá que ser controlada en forma cuidadosa.
Anemia secundaria en pacientes infectados con VIH tratados con Zidovudina (AZT)
Eritrogen® está indicado en el tratamiento de la anemia secundaria al tratamiento con AZT en los pacientes con infección por VIH. **Eritrogen®** está indicado para aumentar o mantener el nivel de glóbulos rojos, y para disminuir la necesidad de transfusiones en estos pacientes. **Eritrogen®** no está indicado para el tratamiento de la anemia en pacientes infectados con VIH secundarias a otras causas, como la deficiencia de hierro, folatos, hemólisis o sangrado gastrointestinal, las que deben ser tratadas apropiadamente. No se demostró, en ensayos clínicos controlados, que la eritropoyetina mejore los síntomas de la anemia, la calidad de vida, la fatiga o el bienestar del paciente.
Se recomienda una dosis de **Eritrogen®** de 100 UI/Kg de peso tres veces por semana (TIW). Esta dosis de eritropoyetina es efectiva para disminuir los requerimientos transfusionales y aumentar los valores de glóbulos rojos en los pacientes anémicos, infectados por VIH en tratamiento con AZT, cuando los valores de eritropoyetina sérica son ≤500 mUI/ml y cuando los pacientes están en terapia con AZT ≤4200 mg/semana.
Anemia en pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia
Eritrogen® está indicado en el tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedades oncológicas no mieloides donde la anemia es secundaria a la quimioterapia adminis-trada en forma concomitante. **Eritrogen®** está indicado para disminuir la necesidad de transfusiones en pacientes, quienes reciben en forma concomitante quimioterapia por un mínimo de dos meses. **Eritrogen®** no está indicado para el tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer debido a otros factores como la deficiencia de hierro, folatos, hemólisis o sangrado gastrointestinal. No se demostró, en ensayos clínicos controlados, que la eritropoyetina mejore los síntomas de la anemia, calidad de vida, fatiga o el bienestar del paciente.
Eritrogen® no está indicado en pacientes que reciben agentes hormonales, productos biológicos o radioterapia, a menos que reciban en forma concomitante quimioterapia mielosupresiva.
No esta indicado el uso de eritropoyetinas en pacientes con tratamiento quimioterápico, en los cuales se prevea una remisión completa, debido a que en este grupo de pacientes no se supera el balance riesgo/beneficio.
Reducción de las transfusiones de sangre alogénica en pacientes quirúrgicos
Eritrogen® está indicado para el tratamiento de los pacientes anémicos (Hb >10 y ≤13 g/dl), que son candidatos para cirugías electivas, no cardiovasculares, para disminuir la necesidad de transfusiones de sangre alogénica. **Eritrogen®** no está indicado en pacientes anémicos que quieren donar sangre autóloga.
Nota: Eritrogen® NO ES UN SUSTITUTO PARA LA TRANSFUSIÓN DE SANGRE, LA CUAL PUEDE REQUERIRSE PARA EL TRATAMIENTO DE EMERGENCIA EN ANEMIAS SEVERAS. NO OBSTANTE, EL USO CRÓNICO DE ERITROPOYETINA REDUCE LA NECESIDAD DE REPETIDAS TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS DE MANTENIMIENTO.
ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON **Eritrogen®**, DEBERÁN EXCLUIRSE OTRAS CAUSAS DE ANEMIA COMO DEFICIENCIA DE HIERRO, VITAMINA B12 O ÁCIDO FÓLICO, HEMORRAGIAS OCULTAS, HEMÓLISIS, TOXICIDAD SEVERA DEBIDA A ALUMINIO, INFECCIONES O INFLAMACIONES CRÓNICAS.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES
Acción Farmacológica
La eritropoyetina endógena es una glicoproteína que se produce en el riñón y estimula la producción de glóbulos rojos en la médula ósea a partir de los progenitores eritroides. La eritropoyetina recombinante humana (r-Hu-EPO) elaborada por tecnología ADN recombinante tiene una secuencia de aminoácidos igual a la eritropoyetina endógena, con los mismos efectos biológicos.
La eritropoyetina demostró estimular la eritropoyesis en pacientes anémicos con falla renal crónica, estén o no en diálisis. La primera evidencia de respuesta a un esquema de administración TIW es el aumento en el recuento de reticulocitos, que se observa dentro de los 10 días de tratamiento, él cual es seguido por el aumento de hematíes, Hb y Hto, el que se observa durante un período de 2 a 6 semanas. Habida cuenta, la duración que tiene la maduración de los glóbulos rojos, se necesitan varios días para que los progenitores eritroides maduren y sean liberados a circulación. Se puede tardar de 2 a 6 semanas para observar un aumento clínicamente significativo del Hto. Una vez que se alcanzaron los niveles deseados (30 a 36%), este debe ser mantenido con la terapia de **Eritrogen®**.
La velocidad en el aumento del Hto varía entre pacientes y ésta depende de la dosis de eritropoyetina en un rango terapéutico dentro de 50 a 300 UI/kg TIW. Otros factores que afectan la velocidad y el grado de respuesta incluyen: la disponibilidad de los depósitos de hierro, el Hto basal y otras enfermedades concomitantes.
Farmacocinética
Comienzo de la acción
Hay un incremento del recuento de reticulocitos (efecto inicial) dentro de los 7 a 10 días posteriores a la administración. Dentro de la 2da a la 6ta semana, generalmente, se observa un aumento en el recuento de hematíes, Hto y Hb, los que son clínicamente significativos. La velocidad y el grado de la respuesta son dependientes de la dosis y de la disponibilidad de hierro de los depósitos. En un período de 2 semanas, la administración de 50 unidades por kg/peso, TIW, aumenta el Hto en 1,5 puntos en promedio. La administración de 100 unidades por kg/peso TIW acrecienta el Hto en 2,5 puntos, y la administración de 150 unidades por kg/peso TIW lo aumenta en 3,5 puntos en promedio.
La máxima concentración plasmática se logra a los 15 minutos luego de la inyección intravenosa (IV), en cambio, luego de una inyección subcutánea (SC) se logra la máxima concentración entre 5 y 24 horas. Las concentraciones plasmáticas máximas pueden mantenerse durante 12 a 16 horas, y puede detectarse la hormona al cabo de 24 horas de su administración.
La vida media de eliminación plasmática de la eritropoyetina, en pacientes adultos y pediátricos con falla renal crónica, luego de la administración IV fue de 4 a 13 horas. La vida media fue un 20% mayor en pacientes con falla renal crónica que en sujetos sanos. Luego de la administración SC, el pico plasmático se alcanzó dentro de las 5 a 24 horas. La vida media es similar entre los pacientes adultos con valores de creatinina sérica mayores de 3 mg/dl y sin tratamiento dialítico y aquellos que están en diálisis. Los datos farmacocinéticos sugieren que no hay diferencia en la vida media de la eritropoyetina entre los pacientes adultos con edad ≥65 años.
El perfil farmacocinético de la eritropoyetina, en niños y adolescentes, parece ser similar al descrito en adultos. Existen escasos datos en población neonatal. En un estudio sobre 7 neonatos de muy bajo peso y 10 adultos sanos, a quienes se les administró eritropoyetina IV, el volumen de distribución fue de aproximadamente 1,5 a 2 veces mayor en los neonatos que en los adultos sanos y el de aclaramiento fue aproximadamente tres veces mayor en los neonatos que en los adultos.
Alteraciones en la farmacocinética de la droga
Pacientes infectados con VIH en tratamiento con AZT
La respuesta a la eritropoyetina, en pacientes infectados con VIH, depende de los valores endógenos de eritropoyetina antes de iniciar la terapia. Pueden responder al tratamiento con eritropoyetina aquellos pacientes con valores de eritropoyetina endógena ≤500 mUI/ml y que reciben una dosis de AZT ≤4.200 mg/semana. Mientras, que los pacientes con valores de eritropoyetina endógena >500 mUI/ml no parecen responder a la terapia con eritropoyetina. En un ensayo clínico, con 255 pacientes, entre el 60 al 80% de los pacientes infectados con VIH y tratados con AZT respondieron al tratamiento con eritropoyetina. Los valores de eritropoyetina sérica fueron ≤500 mUI/ml.
La respuesta a la eritropoyetina en los pacientes con VIH y en tratamiento con AZT se manifiesta por la disminución de los requerimientos transfusionales y el aumento en el Hto.
Pacientes oncológicos en tratamiento con quimioterapia
Se evaluaron en ensayos clínicos (N = 131), pacientes anémicos con cáncer que recibieron eritropoyetina TIW y cuyos esquemas de quimioterapia contenían esquemas con o sin cisplatino. Los valores de eritropoyetina sérica variaron entre ≤132 mUI/ml (75%) hasta >500 mUI/ml en el 4%. En general, los pacientes con niveles bajos de eritropoyetina sérica respondieron mejor al tratamiento. Si bien no existe un valor de corte de eritropoyetina sérica, por encima del cual los pacientes no responderían a la terapia con eritropoyetina, no se recomienda el uso de **Eritrogen®** en pacientes con valores de eritropoyetina sérica groseramente elevados (p. ej. >200 mUI/ml).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Anemia asociada con insuficiencia renal crónica
Se recomienda una dosis de inicio de **Eritrogen®** de 50 a 100 UI/kg TIW, en pacientes adultos. La dosis recomendada de **Eritrogen®** en pacientes pediátricos, con falla renal crónica, en diálisis es de 50 UI/kg TIW. Se debe individualizar la dosis de **Eritrogen®** para alcanzar y mantener los valores de Hb entre 10 a 12 g/dl. La dosis de **Eritrogen®** debería ser disminuida si los valores de Hb se aproximan a los 12 g/dl o el aumento es mayor a 1 g/dl en un período de 2 semanas.
Eritrogen® puede aplicarse por vía IV o SC. Se recomienda la vía IV en aquellos pacientes en diálisis. La administración es independiente del proceso de diálisis, por lo que se recomienda su administración al final del procedimiento, a fin de evitar la necesidad de otro acceso venoso.
Los pacientes pueden autoaplicarse **Eritrogen®** por vía SC ó IV, si el criterio del médico así lo permite.

DOSIS DE INICIO	
Adultos Pacientes pediátricos	50 – 100 UI/kg TIW, IV o SC 50 UI/kg TIW, IV o SC
Se recomienda aumentar la dosis en un 25% cuando:	1. Hb es < 10 g/dl y no aumenta 1 g/dl luego de 4 semanas de tratamiento. 2. Hb disminuye por debajo de 10 g/dl.
Se recomienda disminuir la dosis en un 25% cuando:	1. Hb se aproxima a 12 g/dl. 2. Hb aumento > 1 g/dl en 2 semanas.

Durante el tratamiento, los parámetros hematológicos deben ser controlados en forma regular. La dosis debe ser individualizada para asegurarse que los valores de Hb se mantengan en los valores apropiados para cada paciente.
En aquellos pacientes que no alcanzan los valores de Hb entre 10 a 12 g/dl, a pesar del uso apropiado de eritropoyetina luego de 12 semanas de tratamiento:
- No se deben administrar dosis mayores de **Eritrogen®** y se debe usar la menor dosis para mantener los niveles de Hb suficientes para evitar la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos reiteradas.
- Evaluar y tratar otras causas de anemia.
- Controlar los valores de Hb y ajustar la dosis de **Eritrogen®** de acuerdo a la mejoría de los valores de Hb o no.
- Suspender el tratamiento con **Eritrogen®** si la respuesta no mejora y el paciente es dependiente de transfusiones de glóbulos rojos.

Evaluación del hierro antes del tratamiento
Deberían ser evaluados los depósitos de hierro (saturación de transferrina y ferritina sérica), antes y durante el tratamiento con **Eritrogen®**. La saturación de transferrina debería ser al menos del 20%, y la de ferritina debería ser de al menos 100 ng/ml. Casi todos los pacientes, en algún momento del tratamiento, requerirán suplemento de hierro, para aumentar o mantener la saturación de transferrina y que puedan mantener una eritropoyesis estimulada por la eritropoyetina.
Ajuste de dosis
La dosis debería ser ajustada para cada paciente, con el fin de alcanzar y mantener los valores de Hb dentro de los límites de 10 a12 g/dl.
El ajuste en la dosis no deberá realizarse más de una vez por mes. Si los valores de Hb aumentan y se acercan a 12 g/dl, la dosis debería reducirse en un 25%. Si pese a esto, la Hb

continuase aumentando, la dosis de **Eritrogen®**, debería ser suspendida en forma temporaria hasta que los valores de Hb comiencen a disminuir. Se recomienda en éste punto, reiniciar el tratamiento con una dosis del 25% por debajo de la dosis previa. Si los valores de Hb, aumentan más de 1 g/dl en un período de 2 semanas, la dosis debería disminuirse aproximadamente en un 25%.
Si los valores de Hb aumentan menos de 1 g/dl en un período de 4 semanas y los depósitos de hierro son adecuados, la dosis de **Eritrogen®** debe ser aumentada, aproximadamente en un 25% respecto de la dosis previa. Los aumentos posteriores en la dosis, deben ser realizados en un intervalo de 4 semanas, hasta alcanzar los valores de Hb deseados.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento de **Eritrogen®** debe ser individualizada para cada paciente sometido a diálisis. En los ensayos clínicos en fase III, la dosis de mantenimiento en este tipo de pacientes fue de 75 UI/kg TIW, con un rango dentro de 12,5 a 525 UI/kg TIW. Cerca del 10% de los pacientes requirieron dosis ≤25 UI/kg y aproximadamente el 10% necesitaron dosis mayores de 200 UI/kg TIW. En pacientes pediátricos en hemodiálisis y pacientes en diálisis peritoneal, la dosis de mantenimiento fue de 167 UI/kg/semana (rango: 49 a 447 UI/kg/semana) y 76 UI/kg/semana (rango: 24 a 323 UI/kg/semana), administrada en varias dosis (TIW u otros esquemas), para alcanzar el objetivo de Hto entre 30 a 36%.
Si la concentración de transferrina es mayor del 20%, la dosis de **Eritrogen®** debe aumentarse. El aumento en la dosis no debería realizarse en más de una vez por mes, a menos que este clínicamente indicado, ya que el tiempo de respuesta de la Hb ante un aumento en la dosis, es de 2 a 6 semanas. Se deberá solicitar un análisis de Hb 2 veces por semana durante 2 a 6 semanas luego del aumento de la dosis. En aquellos pacientes adultos con insuficiencia renal crónica que no están sometidos a tratamiento dialítico, se deberá individualizar la dosis de **Eritrogen®** para mantener los valores de Hb entre 10 - 12 g/dl. Dosis de eritropoyetina entre 75 - 150 UI/kg/semana han demostrado mantener el Hto entre 36 - 38% por más de 6 meses.

Retardo o disminución en la respuesta

Si el paciente no responde o no mantiene la respuesta con **Eritrogen®**, se recomienda realizar una exhaustiva evaluación. Se debe administrar hierro, si la saturación de transferrina es menor del 20%.

Anemia secundaria en pacientes infectados con VIH tratados con Zidovudina (AZT)

Se recomienda, antes de iniciar el tratamiento con **Eritrogen®**, medir los niveles séricos de eritropoyetina. La evidencia clínica sostiene que los pacientes que reciben AZT y tienen una concentración sérica de eritropoyetina >500 mUI/ml tienen baja probabilidad de responder al tratamiento con eritropoyetina.
En los pacientes con VIH y en tratamiento con AZT, la dosis de **Eritrogen®** debería ser titulada para cada paciente, a fin de alcanzar y mantener los valores de Hb más bajos para evitar la necesidad de transfusiones y no exceder el valor superior de seguridad de 12 g/dl.

Dosis de inicio

En aquellos pacientes adultos con valores de eritropoyetina sérica menores o iguales a 500 mUI/ml que reciben una dosis de AZT ≤4200 mg/semana, la dosis recomendada de **Eritrogen®** es de 100 UI/kg por vía IV o SC TIW durante 8 semanas.

Aumento de la dosis

Durante el período de ajuste se debería controlar la Hb en forma semanal. Si la respuesta no es satisfactoria (no se disminuye el requerimiento transfusional o no aumenta el Hto en 8 semanas de tratamiento) la dosis de **Eritrogen®** podría aumentarse entre 50 a 100 UI/kg TIW. La evaluación de la respuesta debería realizarse cada 4 a 8 semanas, luego de cada incremento en la dosis. Si los pacientes no responden en forma satisfactoria a una dosis de eritropoyetina de 300 UI/kg TIW, la posibilidad de que respondan con dosis mayores es poco frecuente.

Dosis de mantenimiento

Luego de alcanzar la respuesta deseada (p ej.: disminuir los requerimientos transfusionales o un aumento en la Hb), la dosis de **Eritrogen®** debería ser titulada para mantener la respuesta basándose en factores, como la dosis de AZT o la presencia de infecciones intercurrentes o episodios inflamatorios. Si los valores de Hb exceden el nivel de 12 g/dl, la dosis de eritropoyetina debería suspenderse hasta que los valores de Hb disminuyan por debajo de 11 g/dl. La dosis debería disminuirse en un 25% cuando la terapia se reinicia y ser titulada para mantener los valores de Hb deseados.

Anemia en pacientes con cáncer en tratamiento con quimioterapia

Aunque no se ha establecido, que valores de eritropoyetina sérica pueden predecir la respuesta al tratamiento con eritropoyetina, no se recomienda el tratamiento con **Eritrogen®** en pacientes con niveles de eritropoyetina sérica groseramente elevados (p. ej. >200 UI/ml). Los valores de Hb deberían ser monitoreados en forma semanal hasta que el valor de la Hb se estabilice. La dosis de **Eritrogen®** debería ser titulada para cada paciente para alcanzar y mantener los mínimos valores de Hb para evitar la necesidad de transfusiones de sangre y no exceder los valores de 12 g/dl de Hb.

Dosis recomendada

Se recomienda una dosis de inicio de **Eritrogen®**, en adultos de: 150 UI/kg SC, TIW. La dosis de **Eritrogen®** en la población pediátrica es de 600 UI/kg IV, semanal. Se debe suspender la administración de **Eritrogen®**, luego de finalizar el tratamiento quimioterápico.

MODIFICACIÓN DE LA DOSIS: TRES VECES POR SEMANA (TIW)	
Dosis de inicio Adultos	150 UI/kg SC; TIW
Disminuir la dosis un 25% cuando:	La Hb alcanza los valores necesarios para evitar las transfusiones o aumenta > 1 g/dl en dos semanas.
Suspender la dosis cuando:	La Hb supera los 12 g/dl. Reiniciar la dosis en un 25% menos.
Aumentar la dosis a 300 UI/kg, TIW cuando:	La respuesta no es satisfactoria (no hay una disminución en los requeri-mientos transfusionales o no aumenta la Hb) luego de ocho semanas, para lograr y mantener los valores de Hb suficientes, para evitar la necesidad de transfu-siones con glóbulos rojos y los valores de Hb no superan los 12 g/dl.

MODIFICACIÓN DE LA DOSIS: UNA VEZ POR SEMANA	
Dosis de inicio Pediatría	650 UI/kg IV
Disminuir la dosis un 25% cuando:	La Hb alcanza los valores necesarios para evitar las transfusiones o aumenta > 1 g/dl en 2 semanas.
Suspender la dosis cuando:	La Hb supera los 12 g/dl. Reiniciar la dosis en un 25% menos.
Aumentar la dosis a 900 UI/kg, TIW cuando:	La respuesta no es satisfactoria (no aumenta la Hb ≥ 1 g/dl luego de 4 semanas de terapia, en ausencia de transfusiones de glóbulos rojos) para alcanzar y mantener los valores de Hb suficientes para evitar la necesi-dad de transfusiones con glóbulos rojos y los valores de Hb no superan los 12 g/dl.

Reducción de las transfusiones de sangre alogénica en pacientes quirúrgicos

Antes del inicio del tratamiento con eritropoyetina el valor de la Hb debería ser >10 y ≤13 mg %. La dosis recomendada de **Eritrogen®** es de 300 UI/kg/día SC los 10 días previos a la cirugía, el día de la cirugía y los 4 días posteriores a la misma. Un esquema alternativo es: **Eritrogen®** 600 UI/kg SC una vez por semana (21, 14 y 7 días previos a la cirugía) y una 4ta dosis el día de la cirugía.
Todos los pacientes deben recibir suplementos de hierro. Este tratamiento deberá iniciarse al mismo tiempo que el **Eritrogen®**, y deberá continuarse hasta la finalización del tratamiento. Se recomienda la profilaxis contra la trombosis venosa profunda (TVP).

CONTRAINDICACIONES

Eritrogen® está contraindicado en pacientes con hipertensión no controlada, hipersensibilidad conocida a alguno de los productos derivados de las células de mamífero e hipersensibilidad conocida a la albúmina humana.

ADVERTENCIAS

Aumento en la mortalidad, eventos cardiovasculares y trombóticos serios.
Se advierte que los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen un gran riesgo de muerte y eventos cardiovasculares serios cuando se administran los AEE, para alcanzar valores de Hb elevados (13,5 vs. 11,3 g/dl y 14 vs. 10 g/dl). Los pacientes con falla renal crónica y con una insuficiente respuesta a los AEE pueden tener aún, un riesgo mayor de mortalidad y eventos cardiovasculares con respecto a otros pacientes. Los AEE aumentan el riesgo de muerte y los eventos cardiovasculares serios (infarto de miocardio, accidente cerebro vascular, insuficiencia cardiaca congestiva y trombosis en el acceso vascular) en ensayos clínicos controlados en pacientes con cáncer. El aumento en la Hb >1 g/dl en 2 semanas, puede contribuir a ese riesgo.
En un estudio aleatorio prospectivo, con más de 1400 pacientes con insuficiencia renal crónica sin diálisis, éstos fueron distribuidos al azar para llegar a valores de Hb: 13,5 ó 11,3 g/dl. Se reportaron mayores eventos cardiovasculares (muerte, infarto de miocardio, accidente cerebro vascular u hospitalización por falla cardiaca congestiva) en el primer grupo [Hb 13,5 g/dl; 18% (125/715)], con respecto al segundo grupo (p = 0,03).
En otro ensayo clínico (aleatorio, prospectivo) con más de 1200 pacientes en hemodiálisis y con evidencia clínica de enfermedad cardiaca (falla cardiaca congestiva ó enfermedad cardiaca isquémica), se observó un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares serios. El objetivo a lograr fue un Hto ± DS, 42 ± 3% vs. 30 ± 3%. Se reportó un aumento de la mortalidad en aquellos pacientes que fueron aleatorizados a alcanzar un Hto de 42 %; que fue de 35 %, mientras que en el grupo cuyo objeto fue un Hto de 30%, este porcentaje fue del 29%. También fue mayor el porcentaje de infarto de miocardio no fatal (3,1 vs 2,3 %); trombosis en el acceso venoso (39 vs 29%) y en otros eventos trombóticos (22 vs 18%); en la rama que fue aleatorizado al Hto de 42%.
En otro ensayo clínico de similares características de diseño, con 1.265 pacientes en tratamiento dialítico y con enfermedad cardiaca (enfermedad coronaria o insuficiencia cardiaca), estos fueron aleatorizados a lograr un Hto de 42 ± 3% ó 30 ± 3%. Se observó un aumento de la mortalidad en los 634 pacientes en el grupo cuyo objetivo fue un Hto de 42% (221 óbitos) comparados con 185 muertes en los 631 pacientes con el objetivo Hto de 30%. No se ha establecido la causa de estos resultados. El porcentaje de pacientes con fenómenos trombóticos, infarto de miocardio también fue mayor en el grupo de pacientes con hematocrito de 42%.
Se reportó un aumento en la incidencia de eventos trombóticos en pacientes con cáncer tratados con AEE.
Ensayos clínicos aleatorios con AEE vs. placebo en más de 900 mujeres con cáncer de mama, en tratamiento con quimioterapia, cuyo objetivo fue demostrar una mayor supervivencia en la rama que recibió AEE (Hto entre 36 a 40%; Hb entre 12 a 14 g/dl); fue interrumpido en forma precoz, cuando el análisis interino comprobó una mayor mortalidad en el grupo de pacientes tratados con AEE (mortalidad = 8,7% vs. 3,4%; eventos trombóticos fatales = 1,1% vs. 0,2%). La supervivencia fue menor en el grupo de AEE que en la rama de placebo (p = 0,012).
En un metanálisis (57 ensayos aleatorios, con más de 9000 pacientes) donde se comparó AEE más transfusión de glóbulos rojos vs. transfusión de glóbulos rojos únicamente, en pacientes con cáncer con o sin terapia antineoplásica concurrente, se observó en los pacientes tratados con AEE un aumento del riesgo relativo de eventos tromboembólicos.
Asimismo, se reportó un aumento en la incidencia de TVP en pacientes que recibieron AEE y que fueron sometidos a cirugía ortopédica. En un estudio controlado, más de 600 pacientes fueron aleatorizados a recibir AEE (previo a la cirugía y el día de la cirugía) más cuidados estándar vs. cuidados estándar únicamente. Estos pacientes fueron sometidos a cirugía espinal y no recibieron anticoagulación. Los análisis preliminares demostraron una mayor incidencia de TVP, por clínica como diagnóstico por imágenes, en el grupo que recibió AEE. Además, 12 pacientes en el grupo de AEE y 7 en el cuidado estándar tuvieron otros eventos vasculares trombóticos. Se debería considerar enfáticamente la profilaxis contra la TVP en aquellos pacientes que son tratados con AEE, con la indicación de disminuir las transfusiones de glóbulos rojos alogénicos en cirugía.
Se reportó un aumento de la mortalidad en pacientes adultos sometidos a cirugía de baipás coronario. Los AEE no están aprobados para la disminución de transfusiones de glóbulos rojos alogénica sometidos a cirugía cardiaca.

Aumento de la mortalidad y/o Progresión tumoral

Los AEE, cuando se administraron para alcanzar una Hb >12 g/dl, disminuyeron el tiempo a la progresión tumoral en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado. Asimismo, los AEE disminuyeron la supervivencia en pacientes con cáncer de mama avanzado y en pacientes con linfomas, que estaban en tratamiento quimioterápico y el objetivo fue una Hb ≥12 g/dl. Otro ensayo clínico, demostró una disminución en la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, cuando el objetivo fue alcanzar una Hb ≥12 g/dl; y de la misma forma, otro ensayo clínico llegó a la misma conclusión, pero en el último caso se incluyeron pacientes con varios tipos de cáncer, sin tratamiento quimioterápico o radioterápico activo. Si bien los estudios citados párrafos arriba, tenían como objetivo lograr un valor de Hb ≥12 g/dl; no puede descartarse una disminución en la supervivencia o progresión tumoral en esos tipos tumorales, tratados con AEE cuando el objetivo a lograr es una Hb <12 g/dl.

Disminución de la supervivencia global

En uno de los ensayos descritos párrafos arriba, se reportó una disminución en la supervivencia de los pacientes, en la rama que recibió AEE. La causa más común de muerte, a criterio del investigador, fue la progresión de la enfermedad.
No esta indicado el uso de eritropoyetinas en pacientes con tratamiento quimioterápico, en los cuales se prevea una remisión completa, debido a que en este grupo de pacientes no se supera el balance riesgo/beneficio.

Aplasia de glóbulos rojos pura

Se han reportado episodios de aplasia de glóbulos rojos pura y anemia severa, con o sin otras citopenias en pacientes tratados con eritropoyetina. Estos eventos se asocian con la presencia de anticuerpos neutralizantes contra la eritropoyetina. Los reportes, mayoritariamente, fueron comunicados en pacientes con falla renal crónica a quienes se les administró la eritropoyetina por vía SC. Se recomienda, en cualquier paciente que desarrolla una súbita falta de respuesta a la eritropoyetina, acompañada de anemia severa y un bajo recuento de reticulocitos, la investigación clínica de este evento que debe incluir el estudio de la presencia de anticuerpos contra la eritropoyetina.
Se debe suspender **Eritrogen®** en aquellos pacientes que tienen una anemia mediada por anticuerpos. Estos pacientes no deberían ser rotados a otras proteínas que estimulan la eritropoyesis, ya que los anticuerpos pueden tener reacciones cruzadas.

Albúmina

Eritrogen® contiene albúmina, que es un derivado de la sangre. Los actuales procesos de tamizado y producción, son altamente efectivos, por lo cual el riesgo de transmisión de enfermedades virales es remoto. Se debe considerar remoto, en teoría, la transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (CJD). No se ha identificado la transmisión de casos de enfermedades virales o CJD a través de la albúmina.

Pacientes con insuficiencia renal crónica

Hipertensión

Previo al inicio del tratamiento con **Eritrogen®**, los pacientes tienen que tener controlada su tensión arterial. Aunque la eritropoyetina no parece tener efectos presores directos, la tensión arterial puede aumentar durante la terapia con eritropoyetina. Durante las primeras fases del tratamiento con eritropoyetina, cuando se constata un aumento en los valores del Hto, hasta un 25% de los pacientes en diálisis pueden necesitar un aumento en la dosis de los antihipertensivos o

inicio de la terapia con estas drogas. Se han reportado en pacientes tratados con eritropoyetina y con falla renal crónica, episodios de encefalopatía hipertensiva y convulsiones.
Se recomienda un especial cuidado en el monitoreo y control de la tensión arterial en los pacientes tratados con **Eritrogen®**.
Se debería comunicar a los pacientes la importancia de cumplir con la medicación antihipertensiva y las restricciones en la dieta.
Si pese a todas estas medidas, no se logra un buen control de la tensión arterial, se puede disminuir los valores de la Hb, disminuyendo o suspendiendo la terapia con eritropoyetina.
La disminución en los valores de Hb puede tardar varias semanas en observarse.
Se recomienda una disminución en la dosis de **Eritrogen®**, si el aumento de la Hb excede 1 g/dl en un período de 2 semanas, por la posible asociación entre el excesivo aumento de la Hb con la exacerbación en la presión arterial. Se recomienda un estricto control de la tensión arterial, en aquellos pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis y evidencia clínica de enfermedad cardiaca o falla cardiaca congestiva.

Convulsiones

Se han reportado episodios convulsivos en pacientes con insuficiencia renal crónica que fueron parte de ensayos clínicos con eritropoyetina.
En pacientes adultos en diálisis, hubo una gran incidencia de convulsiones durante los primeros 90 días de terapia (aproximadamente el 2,5% de los pacientes). Habida cuenta, el potencial aumento de convulsiones durante los primeros 90 días de terapia, se debe controlar en forma estricta la presión arterial, como las auras de síntomas neurológicos. Se deberá informar a los pacientes que eviten realizar tareas que potencialmente generen riesgo durante este período, como ser conducir automóviles u operar maquinarias.
Es incierta la relación entre el Hto y las convulsiones. Se recomienda disminuir la dosis de **Eritrogen®** si el aumento en los valores de Hb excede 1 g/dl en un período de dos semanas.

Eventos trombóticos

Durante la hemodiálisis, los pacientes tratados con eritropoyetina deberán aumentar sus requerimientos de anticoagulación con heparina a fin de prevenir los fenómenos de coagulación en el riñón artificial.
Se han reportado otros efectos trombóticos, como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, etc., pero éstos ocurren en una muy baja incidencia.
Estos reportes surgen del análisis de pacientes adultos con insuficiencia renal crónica (en diálisis o no) en los cuales el objetivo en el Hto fue entre 32 a 40%. Sin embargo, el riesgo de eventos trombóticos (trombosis en el acceso vascular) fueron significativamente mayores en pacientes adultos con enfermedad isquémica o insuficiencia cardiaca congestiva, que recibieron eritropoyetina con el objetivo de un Hto normal (42%) comparado con un Hto de 30%. Se recomienda un estricto control para aquellos pacientes con antecedentes de patología cardiovascular.

Pacientes con VIH en tratamiento con AZT

En contraste con los pacientes con insuficiencia renal crónica, en los pacientes con VIH en tratamiento con AZT, que están recibiendo eritropoyetina, el uso de ésta no esta relacionada con la exacerbación de la hipertensión, convulsiones y eventos trombóticos. Sin embargo, no se puede descartar, el aumento en los eventos cardiovasculares serios.

Pacientes que recibieron agentes estimulantes de la eritropoyesis en forma preoperatoria para reducir el número de transfusiones alogénicas

Se ha reportado una mayor incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes que recibieron agentes estimulantes de la eritropoyesis sin anticoagulación profiláctica. La profilaxis anticoagulante debe ser considerada cuando se indique un agente estimulante de la eritropoyesis para reducir el número de transfusiones alogénicas.

PRECAUCIONES

La administración parenteral de cualquier producto biológico debería ser controlada, a fin de tomar las precauciones necesarias en el caso de reacciones alérgicas u otras reacciones que puedan ocurrir. En los ensayos clínicos, se han reportado con la administración de eritropoyetina rashes ocasionales, pero no fueron comunicadas reacciones alérgicas severas y/o reacciones anafilácticas.
No se conoce la eficacia y seguridad de **Eritrogen®** en pacientes con antecedentes de convulsiones o enfermedades hematológicas (p. ej. anemia de células falciformes, síndromes mielodisplásicos o desordenes de la coagulación)
En algunas mujeres, las menstruaciones han retornado luego de la terapia con eritropoyetina. Se debería discutir la posibilidad de un embarazo como también la necesidad de contracepción.

Hematológicas

Se ha observado, en forma ocasional, la exacerbación de la porfiria en pacientes con insuficiencia renal terminal tratados, con eritropoyetina. De cualquier manera, la eritropoyetina (en voluntarios sanos) no provocó un aumento en la excreción urinaria de metabolitos de la porfirina, aún en aquellos con una rápida respuesta eritropoyética. No obstante, se debería tener un especial cuidado en los pacientes con porfiria sometidos a tratamiento con **Eritrogen®**.
Estudios preclínicos, realizados en perros y ratas, demostraron que el tratamiento con eritropoyetina daba como resultado una fibrosis de la médula ósea subclínica. Ésta es una complicación conocida de la insuficiencia renal crónica, que puede estar relacionada al hiperparatiroidismo o factores desconocidos. La incidencia de fibrosis de médula ósea no aumentó en un estudio realizado en pacientes en diálisis, tratados con eritropoyetina durante 12 a 19 meses, comparados contra un grupo control que no recibió tratamiento. La Hb, en pacientes con insuficiencia renal crónica, debería ser valorada 2 veces por semana, mientras que en los pacientes portadores de VIH en tratamiento con AZT y en pacientes con cáncer, debería ser solicitada una vez por semana, hasta que la misma se estabilice y luego ordenarla en forma periódica.

Respuesta disminuida o retardada

Si el paciente falla en responder al tratamiento o en mantener la respuesta al mismo, con las dosis recomendadas, se deberían considerar las siguientes posibilidades:

- Deficiencia de hierro (virtualmente todos los pacientes requerirán suplementos de hierro).
- Procesos infecciosos, inflamatorios o malignos concurrentes.
- Pérdida de sangre oculta.
- Procesos hematológicos concurrentes (talasemia, anemia refractaria, u otros desórdenes mielodisplásicos).
- Deficiencias de vitaminas: ácido fólico o vitamina B12.
- Hemólisis.
- Intoxicación con aluminio.
- Osteítis fibrosa quística.
- Aplasia pura de glóbulos rojos o anemia asociada a anticuerpos contra la eritropoyetina: en ausencia de otra etiología, se debería evaluar al paciente para evaluar la existencia de aplasia pura de glóbulos rojos y se debería testear el suero para pesquisar la presencia de anticuerpos contra la eritropoyetina.

Evaluación del hierro

Durante el tratamiento con **Eritrogen®** puede desarrollarse una deficiencia de hierro, funcional o absoluta. La deficiencia de hierro funcional, cursa con niveles de ferritina normales pero con bajos niveles de saturación de transferrina. Se presume que es secundaria a la imposibilidad de movilizar el hierro almacenado en forma rápida, para sobrellevar un aumento de la eritropoyesis. La saturación de transferrina debería ser al menos del 20% y la ferritina al menos de 100 ng/ml.
Antes y durante el tratamiento con **Eritrogen®** se debería evaluar el estado de hierro del paciente, mediante la saturación de transferrina y la ferritina sérica. Virtualmente todos los pacientes requerirán suplementos de hierro para mantener o aumentar la saturación de ferritina a los niveles adecuados para mantener la eritropoyesis, la cual está estimulada por la eritropoyetina. Los pacientes sometidos a cirugía en tratamiento con **Eritrogen®** deberán recibir un adecuado aporte de hierro a fin de mantener una adecuada eritropoyesis y evitar la depleción de los depósitos de hierro.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se evidenciaron interacciones con otras drogas en el curso de los ensayos clínicos.

CARCINOGÉNESIS. MUTAGÉNESIS. ALTERACIONES EN LA FERTILIDAD

No ha sido evaluado el potencial carcinógeno de la eritropoyetina. La misma no provocó mutaciones géneticas en bacterias (test de Ames), ni aberraciones cromosómicas en células de mamíferos o de micronúcleo en ratas, o la mutación génica en el locus del HGPRT. Se reportó un ligero aumento en las pérdidas fetales en ratas hembras, tratadas en forma IV con eritropoyetina a una dosis de 100 a 500 UI/kg.

EMBARAZO

Categoría C

La eritropoyetina demostró tener efectos adversos cuando se administró a ratas, en una dosis cinco veces mayor a la recomendada en humanos. No existen estudios clínicos bien controlados, desarrollados en mujeres embarazadas.
El uso de esta medicación debería indicarse si el potencial benéfico supera el riesgo para el feto.
Estudios en ratas hembras que recibieron una dosis de 500 UI/kg, en el grupo F1 de fetos tuvieron: disminución en la ganancia de peso, retardo en la aparición del pelo en el abdomen, retraso en la apertura de los párpados, retraso en la osificación y disminución en el número de vértebras caudales. En el grupo de ratas hembras, que recibieron eritropoyetina IV, 100 y 500 UI/kg, se reportó un ligero aumento de pérdidas fetales. Mientras, que en conejas preñadas (6to a 18vo día de gestación) con una dosis de 500 UI/kg de eritropoyetina, no tuvieron ningún evento adverso.

LACTANCIA

No se sabe si **Eritrogen®** se elimina por leche materna. Habida cuenta, que muchas sustancias se eliminan por la leche materna y por el potencial riesgo de reacciones adversas, se debería tomar como decisión suspender la lactancia o discontinuar la droga.

USO PEDIÁTRICO

Pacientes pediátricos en diálisis

Eritrogen® está indicado en pacientes infantes (un mes a dos años), niños (2 a 12 años) y adolescentes (12 a 16 años) para el tratamiento de la anemia relacionada a la insuficiencia renal crónica que requieren diálisis. No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños menores al mes de vida.

Pacientes pediátricos que no requieren diálisis

Existen reportes sobre el uso de eritropoyetina en este grupo de pacientes. En el rango de edad que oscila entre 3 meses a los 20 años, con una dosis entre 50 a 250 UI/kg SC o IV, se reportó un aumento (dosis dependiente) en la Hb y Hto con una disminución en los requerimientos de transfusiones.

Pacientes infectados con VIH

Existen reportes en la literatura sobre el uso de eritropoyetina en pacientes con VIH y en tratamiento con AZT (8 meses a 17 años) tratados con una dosis entre 50 a 400 UI/kg SC o IV 2 a 3 veces por semana. Se ha observado aumento en los valores de Hb y recuento de reticulocitos y disminución o eliminación de las transfusiones de sangre.

Pacientes pediátricos con cáncer en tratamiento quimioterápico

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la eritropoyetina en este grupo de pacientes.

USO GERIÁTRICO

En una serie de estudios se incluyeron 432 pacientes de 65 o más años y 175 de 75 o más años. Estos ensayos evaluaron la reducción de transfusiones de sangre alogénica en pacientes sometidos a cirugía en forma electiva. No se evidenciaron diferencias en la seguridad o eficacia entre los pacientes ancianos y jóvenes. Además, las dosis que se utilizaron en ambas poblaciones, fueron similares en un esquema de TIW.
Cuando se analizó, un grupo de paciente ancianos (N = 461) con falla renal crónica en diálisis, no se observaron diferencias en la seguridad y eficacia entre los pacientes ancianos y jóvenes. La dosis fue seleccionada y ajustada en los pacientes ancianos para alcanzar y mantener el Hto deseado.

REACCIONES ADVERSAS

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de inmunogenicidad. Se han reportado con el uso de eritropoyetina, la aparición de anticuerpos neutralizantes a la eritropoyetina, asociados a anemia aplásica o anemia severa (con o sin otras citopenias).
En los ensayos clínicos controlados, no hay un seguimiento sistemático de la respuesta inmune, p. ej. anticuerpos neutralizantes.
Cuando estos eventos se reportan, la incidencia de anticuerpos neutralizantes depende en forma significativa de la sensibilidad y especificidad del ensayo. En forma adicional, la incidencia en la positividad de los anticuerpos puede estar influenciada por varios factores, donde se incluyen la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de la recolección, la medicación concomitante y la enfermedad de base. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos dentro de esta clase (proteínas que favorecen la eritropoyesis) puede ser engañosa.

PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA: EFECTOS ADVERSOS EXPRESADOS EN PORCENTAJES

EVENTO	PACIENTES TRATADOS CON ERITROPOYETINA N=200	PACIENTES TRATADOS CON PLACEBO N=135
Hipertensión	24	19
Cefalea	16	12
Artralgias	11	6
Náuseas	11	9
Edemas	9	10
Fatiga	9	14
Diarrea	9	6
Vómitos	8	5
Dolor de pecho	7	9
Reacciones dérmicas (en el sitio de la administración)	7	12
Astenia	7	12
Vértigo	7	13
Fenómenos trombóticos	7	2
Convulsiones	1,1	1,1
ACV / TIA	0,4	0,6
Infarto de Miocardio	0,4	1,1
Muerte	0	1,7

En estudios clínicos llevados a cabo en EE. UU. (pacientes adultos en diálisis, N = 567), la incidencia (número de eventos por paciente/año) reportada de los eventos adversos más frecuentes fue: hipertensión (0,75); cefalea (0,40); taquicardia (0,31); náuseas/vómitos (0,26); trombosis en los accesos vasculares (0,25); alteraciones en la respiración (0,14); hipercalemia (0,11) y diarrea (0,11).
Los eventos reportados ocurrieron varias horas después de la administración de eritropoyetina, fueron raros, leves y transitorios e incluyeron: toxicidad en el sitio de aplicación y síntomas parecidos a la gripe (como artralgias y mialgias).
En la mayoría de los estudios analizados, la administración de eritropoyetina fue bien tolerada, independientemente de la ruta de aplicación.

Pacientes pediátricos con falla renal crónica en diálisis

Los eventos adversos reportados en este tipo de población, fueron similares a los comunicados en los adultos. Se han reportado con una frecuencia mayor al 10%: dolor abdominal, complicaciones en el acceso - infecciones y peritonitis (en el caso de diálisis peritoneal) -; fiebre, infección en el tracto respiratorio superior, tos, faringitis y constipación.

Hipertensión

Ha sido reportado en ensayos clínicos el aumento en la presión arterial, que generalmente ocurre en los primeros 90 días del tratamiento. Se han reportado encefalopatía hipertensiva y convulsiones. El análisis de una gran cantidad de pacientes en fase III, reportó una aparente tendencia de eventos adversos hipertensivos en pacientes en diálisis con un aumento rápido en el Hto (mayor de 4 puntos en 2 semanas). De cualquier manera, en un estudio doble ciego, contra placebo, no se reportó una mayor cantidad de eventos adversos hipertensivos en el grupo de tratamiento con eritropoyetina vs. placebo.

Convulsiones

Se han comunicado 47 episodios de convulsiones en 1010 pacientes en diálisis tratados con eritropoyetina. Sin embargo, éstas parecen ser más frecuentes en los primeros 90 días de terapia (2,5% de los pacientes), cuando se comparan con períodos subsiguientes de 90 días.
No se conoce la incidencia basal de convulsiones en pacientes en diálisis y sin terapia, pero podría tener un rango entre 5 a 10% de pacientes por año.

Eventos trombóticos

Se han reportado, en ensayos clínicos, coágulos en accesos vasculares (comunicación A-V) con una frecuencia anual de 0,25 eventos por paciente/año y otros eventos trombóticos (infarto de miocardio, accidente cerebro vascular, ataque isquémico transitorio y tromboembolismo pulmonar) con un frecuencia de 0,04 eventos por paciente/año. En estos estudios el Hto fue de 35 ± 3%. En otro estudio (1111 pacientes en diálisis sin tratamiento) se reportó una frecuencia de 0,50 eventos por paciente año (coágulos en los accesos vasculares). Sin embargo, en pacientes con falla renal crónica en hemodiálisis, que tienen evidencia de enfermedad cardiaca isquémica o falla cardiaca congestiva, el riesgo de trombosis de la comunicación A-V fue mayor (39% vs. 29%; p = 0,001) y también fue mayor el riesgo de infarto de miocardio, evento isquémico transitorio y trombosis venosa, en pacientes con un Hto. deseado de 42 ± 3%, comparado contra aquellos de 30 ± 3%.

Reacciones alérgicas

No hay reportes de reacciones alérgicas serias, p. ej. anafilaxia. Se han observado rashes cutáneos y urticaria, aunque esto ocurre en forma excepcional, y cuando se manifiestan son leves y transitorios.

Se han comunicado, en forma poco frecuente, reacciones alérgicas potencialmente serias: urticaria asociada a síntomas respiratorios o edema circumoral o urticaria solamente. La mayoría de estas reacciones ocurrieron sin que se pudiera establecer una relación causal. En pocas circunstancias estas reacciones volvieron a ocurrir cuando se aplicó nuevamente eritropoyetina al paciente. Se debería suspender inmediatamente **Eritrogen®** de ocurrir una reacción anafilactoide e iniciarse las medidas terapéuticas adecuadas.

PACIENTES CON VIH TRATADOS CON AZT: EFECTOS ADVERSOS EXPRESADOS EN PORCENTAJES

EVENTO	PACIENTES TRATADOS CON ERITROPOYETINA N=144	PACIENTES TRATADOS CON PLACEBO N=153
Fiebre	38	29
Fatiga	25	31
Cefalea	19	14
Tos	18	14
Diarrea	16	18
Rash	16	8
Congestión pulmonar	15	10
Náuseas	15	12
Trastornos en la respiración	14	13
Astenia	11	14
Reacciones dérmicas	10	7
Vértigo	9	10

En un ensayo clínico donde se evaluaron 297 pacientes, el uso de eritropoyetina no estuvo asociado con un aumento significativo de infecciones oportunistas o mortalidad. En un subanálisis, sobre 71 pacientes, tratados con una dosis de eritropoyetina de 150 UI/kg TIW, no se reportó un aumento en los valores de p24. En líneas celulares, infectadas *in vitro*, datos preliminares no demostraron un aumento en la replicación del VIH.

El recuento de plaquetas y glóbulos blancos permaneció sin cambios durante la terapia con eritropoyetina.

Reacciones alérgicas

Se han reportado dos pacientes que tuvieron reacciones alérgicas (urticaria) dentro de las 48 horas luego de la aplicación de la medicación, uno de estos pacientes recibió eritropoyetina y el otro placebo. Ambos pacientes tuvieron test de piel positivo hacia los componentes de la medicación, con un control negativo para solución salina. Se desconocen las bases para ésta pre-existencia de reacciones de hipersensibilidad a los componentes de la formulación, pero puede estar relacionada a la inmunosupresión inducida por el VIH o a una exposición previa a derivados de la sangre.

Convulsiones

Se han reportado en ensayos clínicos doble ciego o abierto, 10 pacientes que experimentaron convulsiones. Estas reacciones fueron atribuidas a la situación clínica del paciente (meningitis, neoplasmas, etc.) más que a la eritropoyetina.

PACIENTES CON CÁNCER EN TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO: EFECTOS ADVERSOS EXPRESADOS EN PORCENTAJES

EVENTO	PACIENTES TRATADOS CON ERITROPOYETINA N=63	PACIENTES TRATADOS CON PLACEBO N=68
Pirexia	29	19
Diarrea	21*	7
Náuseas	17*	32
Vómitos	17	15
Edema	17*	1
Astenia	13	16
Fatiga	13	15
Alteración en la respiración	13	9
Parestesias	11	4
Infección de vías áreas superiores	11	4
Vértigo	5	12
Dolor torácico	3*	16

*= Estadísticamente significativo

Aunque existen diferencias estadísticamente significativas, entre el grupo de pacientes que recibió eritropoyetina y el grupo placebo, en su gran mayoría se deben a la enfermedad de base. Ensayos doble ciego y los subsecuentes ensayos abiertos, donde fueron tratados 72 pacientes con eritropoyetina por un total de 32 semanas con dosis tan elevadas como 927 UI/kg, el perfil de experiencias adversas de eritropoyetina fue consistente con la progresión tumoral.

PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA: EFECTOS ADVERSOS EXPRESADOS EN PORCENTAJES

EVENTO	PACIENTES TRATADOS CON ERITROPOYETINA[a]		PACIENTES TRATADOS CON PLACEBO[a]	PACIENTES TRATADOS CON ERITROPOYETINA[b]	
	300 UI/Kg (N = 112)	100 UI/Kg (N = 101)	(N = 103)	600 UI/Kg (N = 73)	300 UI/Kg (N = 72)
Fiebre	51	50	60	47	42
Náuseas	48	43	45	45	58
Constipación	43	42	43	51	53
Reacciones dérmicas	25	19	22	26	29
Vómitos	22	12	14	21	29
Dolor (sitio de aplicación)	18	18	17	5	4
Prurito	16	16	14	14	22
Insomnio	13	16	13	21	18
Cefalea	13	11	9	21	18
Vértigo	12	9	12	11	21
Infección urinaria	12	3	11	11	8
Diarrea	10	7	12	10	6
Hipertensión	10	11	10	5	10
Trombosis venosa	10	3	5	0[c]	0[c]
Dispepsia	6	11	6	7	8
Ansiedad	7	2	11	11	4
Edema	6	11	8	11	7

[a]= Ensayo clínico que incluyó pacientes sometidos a cirugía ortopédica aleatorizados a eritropoyetina o placebo durante 15 días.
[b]= Ensayo clínico que incluyó pacientes sometidos a cirugía ortopédica aleatorizados a eritropoyetina 600 UI/kg semanal x 4 ó 300 UI/kg/día x 15.
[c]= Determinado por síntomas clínicos.

Eventos trombóticos/vasculares

En tres ensayos clínicos doble ciego contra placebo, en pacientes sometidos a cirugía ortopédica, la frecuencia de TVP fue similar entre los pacientes que recibieron eritropoyetina y los que fueron tratados con placebo. Estos pacientes tenían una Hb pre-tratamiento >10 g/dl y ≤13 g/dl. De cualquier manera, en dos de estos estudios, la tasa global de TVP que se detectó por ecografía y / o por venografía de seguimiento fue mayor en el grupo de pacientes tratados con eritropoyetina vs. placebo (11% vs. 6%). Esta diferencia fue atribuible a la tasa de TVP observada en el subgrupo de pacientes con valores de Hb >13 g/dl.

En otro estudio de pacientes sometidos a cirugía ortopédica, con valores de Hb pre-tratamiento >10 g/dl y ≤13 g/dl, cuando se compararon dos esquemas de terapia (600 UI/kg/semana x 4 vs. 300 UI/kg/día x 15), 4 personas en el primer grupo tuvieron un evento vascular trombótico durante el estudio, mientras que en el otro grupo no se reportaron situaciones de esta naturaleza.

En un ensayo clínico donde se examinó el uso de eritropoyetina en 182 pacientes sometidos a baipás coronario, el 23% de los pacientes que recibieron eritropoyetina experimentaron eventos trombóticos/vasculares, mientras que el 29% lo experimentó en la rama que recibió placebo. Hubo 4 muertes en el grupo de eritropoyetina, las que se asociaron a eventos trombóticos /vasculares.

EXPERIENCIA POSCOMERCIALIZACIÓN

Reacciones cutáneas severas

Se han reportado, durante el periodo de farmacovigilancia, en pacientes tratados con eritropoyetina reacciones dérmicas ampollares y exfoliativas, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis tóxica epidérmica. De sospecharse este tipo de reacciones, la terapia con **Eritrogen®** debe suspenderse inmediatamente.

SOBREDOSIFICACIÓN

Las manifestaciones clínicas que se pueden esperar por una sobredosis de eritropoyetina incluyen los signos y síntomas asociados con un excesivo y/o rápido aumento en la concentración de Hb, donde también se incluyen, los eventos cardiovasculares. Los pacientes que reciban una sobredosis de eritropoyetina deben ser monitoreados estrechamente para pesquisar los eventos cardiovasculares y hematológicos. La policitemia podría ser manejada con flebotomía, si esta clínicamente indicado. Luego de la resolución de los efectos producidos por la sobredosis, la reintroducción de la medicación debería ser acompañada por un estrecho monitoreo para evidenciar un rápido aumento en la concentración de Hb (>1 g/dl en 14 días). Se sugiere una disminución en la dosis de **Eritrogen®** en pacientes con una excesiva respuesta hematopoyética.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez:
0800-444-8694
(011) 4962-6666 / 2247

Centro Nacional de Intoxicaciones Hospital A. Posadas:
0-800-333-0160
(011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES

Eritrogen® 2.000 UI: envase conteniendo 1, 10 y 50 frasco/s ampolla de 2.000 UI de Eritropoyetina.
Eritrogen® 4.000 UI: envase conteniendo 1, 10 y 50 frasco/s ampolla de 4.000 UI de Eritropoyetina.
Eritrogen® 10.000 UI: envase conteniendo 1, 10 y 50 frasco/s ampolla de 10.000 UI de Eritropoyetina.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera, a una temperatura entre 2 °C - 8 °C.
Eritrogen® solución inyectable debe ser observada previamente a su administración debiendo presentar un aspecto claro, transparente y libre de partículas en suspensión o sedimento. El producto debe ser desechado ante la presencia de partículas, sedimento o cambio de color de la solución.

NOTIFICACIÓN DE SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS

Si considera que alguno de los efectos adversos es grave o no está mencionado en este prospecto, informe a:
Bioprofarma Bagó S.A.
(011) 4016-6200
farmacovigilancia@bioprofarma.com
Ante cualquier inconveniente con el producto usted puede también llamar o completar la ficha que se encuentra en la web de:
ANMAT
0800-333-1234.

Este medicamento debe usarse únicamente hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

MANTÉNGASE ÉSTE Y CUALQUIER OTRO MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Dirección Técnica: Pablo G. Contino - Farmacéutico.

Elaborado en Estados Unidos 5105, Localidad El Triángulo (1349), Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 49945.

Prospecto autorizado por ANMAT Disposición N°: 584/19

Fecha de última revisión: Febrero 2019
Código: 310PRF

Bioprofarma Bagó S.A.
Terrada 1270 (C1416ARD), CABA, Argentina
Tel.: (54 11) 4016-6200 Fax: (54 11) 4016-6222

www.bioprofarma-bago.com.ar
farmacovigilancia@bioprofarma.com