

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EPREX 1.000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada.
EPREX 2.000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringa precargada.
EPREX 3.000 UI/0,3 ml solución inyectable en jeringa precargada.
EPREX 4.000 UI/0,4 ml solución inyectable en jeringa precargada.
EPREX 10.000 UI/1,0 ml solución inyectable en jeringa precargada.
EPREX 40.000 UI/ml solución inyectable en jeringa precargada.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

EPREX 2.000 UI/ml solución inyectable en jeringa precargada

Epoetina alfa 2.000 UI/ml (16, 8 microgramos por ml), producida en células de Ovario de Hámster Chino (OHC) mediante tecnología de ADN recombinante.

Cada jeringa precargada de 0,5 ml contiene 1.000 UI (8,4 microgramos) de epoetina alfa.

EPREX 4.000 UI/ml solución inyectable en jeringa precargada

Epoetina alfa 4.000 UI/ml (33,6 microgramos por ml), producida en células de Ovario de Hámster Chino (OHC) mediante tecnología de ADN recombinante.

Cada jeringa precargada de 0,5 ml contiene 2.000 UI (16,8 microgramos) de epoetina alfa.

EPREX 10.000 UI/ml solución inyectable en jeringa precargada

Epoetina alfa 10.000 UI/ml (84,0 microgramos por ml), producida en células de Ovario de Hámster Chino (OHC) mediante tecnología de ADN recombinante.

Cada jeringa precargada de 0,3 ml contiene 3.000 UI (25,2 microgramos) de epoetina alfa.
Cada jeringa precargada de 0,4 ml contiene 4.000 UI (33,6 microgramos) de epoetina alfa.
Cada jeringa precargada de 0,5 ml contiene 5.000 UI (42 microgramos) de epoetina alfa.
Cada jeringa precargada de 0,6 ml contiene 6.000 UI (50,4 microgramos) de epoetina alfa.
Cada jeringa precargada de 0,8 ml contiene 8.000 UI (67,2 microgramos) de epoetina alfa.
Cada jeringa precargada de 1,0 ml contiene 10.000 UI (84,0 microgramos) de epoetina alfa.

EPREX 40.000 UI/ml solución inyectable en jeringa precargada

Epoetina alfa 40.000 UI/ml (336,0 microgramos por ml), producida en células de Ovario de Hámster Chino (OHC) mediante tecnología de ADN recombinante.

Cada jeringa precargada de 0,5 ml contiene 20.000 UI (168,0 microgramos) de epoetina alfa.
Cada jeringa precargada de 0,75 ml contiene 30.000 UI (252,0 microgramos) de epoetina alfa.
Cada jeringa precargada de 1,0 ml contiene 40.000 UI (336,0 microgramos) de epoetina alfa.

Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa precargada.

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

EPREX está indicado para el tratamiento de la anemia sintomática asociada con insuficiencia renal crónica (IRC):

- en adultos y población pediátrica de 1 a 18 años de edad en hemodiálisis y en pacientes adultos en diálisis peritoneal.
- en adultos con insuficiencia renal que todavía no están sometidos a diálisis para el tratamiento de la anemia severa de origen renal acompañada de síntomas clínicos.

EPREX está indicado en adultos que reciben quimioterapia para el tratamiento de tumores sólidos, linfoma maligno o mieloma múltiple y en los que la valoración del estado general (ej.: estado cardiovascular, anemia previa al inicio de la quimioterapia) indique riesgo de transfusión para el tratamiento de la anemia y reducción de los requerimientos transfusionales.

EPREX está indicado en adultos incluidos en un programa de predonación para aumentar la producción de sangre autóloga. El tratamiento sólo se debe administrar a pacientes con anemia moderada (intervalo de concentración de hemoglobina entre 10 y 13 g/dl, [de 6,2 a 8,1 mmol/l], sin deficiencia de hierro) si no se dispone de técnicas para la preservación de la sangre o son insuficientes en caso de cirugía mayor electiva programada que requiera un gran volumen de sangre (4 o más unidades para las mujeres o 5 o más unidades para los varones).

EPREX está indicado en adultos sin deficiencia de hierro antes de una cirugía mayor ortopédica electiva en los que se considere que existe un riesgo elevado de complicaciones transfusionales para disminuir la exposición a las transfusiones de sangre alogénica. Su uso debe estar limitado a los pacientes con anemia moderada (p.ej.: intervalo de concentración de hemoglobina entre 10 y 13 g/dl) para quienes no esté disponible un programa de predonación de sangre autóloga y en los que se espera una pérdida de sangre moderada (900 a 1.800 ml).

EPREX está indicado para el tratamiento de la anemia sintomática (concentración de hemoglobina ≤ 10 g/dl) en adultos con síndrome mielodisplásico (SMD) de riesgo bajo o intermedio-1 que tienen eritropoyetina sérica baja (<200 mU/ml).

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Antes de iniciar el tratamiento con epoetina alfa y cuando se decida aumentar la dosis, se deben evaluar y tratar todas las demás causas de anemia (deficiencia de hierro, folato o vitamina B₁₂, intoxicación por aluminio, infección o inflamación, pérdida de sangre, hemólisis y fibrosis de la médula ósea de cualquier origen). Con el fin de asegurar la respuesta óptima a epoetina alfa, se deben asegurar unos depósitos de hierro adecuados y en caso necesario, se debe administrar suplementos de hierro (ver sección 4.4)

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica

Los síntomas de anemia y sus secuelas pueden variar con la edad, el género, y otras enfermedades concomitantes; es necesaria la evaluación individualizada del curso y condiciones clínicas de cada paciente por parte de un facultativo médico.

El intervalo deseado de concentración de hemoglobina que se recomienda es entre 10 g/dl y 12 g/dl (de 6,2 a 7,5 mmol/l). EPREX debe ser administrado con el fin de aumentar la hemoglobina a niveles no superiores a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Debe evitarse un incremento de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) en un periodo de cuatro semanas. Si esto ocurriera, debe realizarse un ajuste de dosis adecuado.

Debido a la variabilidad intra-pacientes, ocasionalmente pueden observarse valores individuales de hemoglobina de un paciente por encima y por debajo del intervalo de concentración deseado de hemoglobina. La variabilidad de la hemoglobina debe ser abordada mediante un ajuste de dosis, considerándose el intervalo de concentración de hemoglobina entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) y 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Debe evitarse un nivel sostenido de hemoglobina superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si la hemoglobina aumenta por encima de 2 g/dl (1,25 mmol/l) al mes, o si el nivel sostenido de hemoglobina excede de 12 g/dl (7,5 mmol/l), se debe reducir la dosis de EPREX en un 25%. Si la hemoglobina excede de 13 g/dl (8,1 mmol/l), se debe interrumpir el tratamiento hasta que disminuya por debajo de 12 g/dl (7,5 mmol/l) y después volver a administrar el tratamiento con EPREX con una dosis un 25% inferior a la dosis previa.

Los pacientes deberán ser cuidadosamente controlados para asegurarse de que se utiliza la menor dosis efectiva autorizada de EPREX para garantizar un adecuado control de la anemia y de sus síntomas mientras se mantiene la concentración de hemoglobina por debajo o en 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Se debe tener precaución con el aumento de la dosis de los agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE) en los pacientes con insuficiencia renal crónica. En pacientes con una escasa respuesta de la hemoglobina a los AEE, se deben considerar explicaciones alternativas a esta escasa respuesta (ver sección 4.4 y 5.1).

El tratamiento con EPREX se divide en dos etapas: fase de corrección y fase de mantenimiento.

Pacientes adultos en hemodiálisis

En pacientes en hemodiálisis en los que el acceso vascular está fácilmente disponible, es preferible la administración por vía intravenosa.

Fase de corrección

La dosis inicial es de 50 UI/kg, 3 veces por semana.

En caso necesario, aumentar o reducir la dosis a razón de 25 UI/kg (3 veces a la semana) hasta que se alcance el intervalo de concentración deseado de hemoglobina entre 10 g/dl y 12 g/dl (de 6,2 a 7,5 mmol/l) (esto se debe realizar en etapas de al menos cuatro semanas).

Fase de mantenimiento

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

Se deben hacer ajustes de dosis adecuados con el fin de mantener los valores de hemoglobina dentro del intervalo de concentración deseado entre 10 g/dl y 12 g/dl (de 6,2 a 7,5 mmol/l).

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

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

Si el acceso vascular no está fácilmente disponible, EPREX puede ser administrado subcutáneamente.

Fase de corrección

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

Fase de mantenimiento

Durante la fase de mantenimiento, EPREX se puede administrar tanto 3 veces a la semana, como en el caso de administración subcutánea, una vez a la semana o una vez cada 2 semanas.

Se debe realizar un ajuste de dosis y de los intervalos de dosis adecuado con el fin de mantener los valores de hemoglobina al nivel deseado: hemoglobina entre 10 g/dl y 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Los intervalos de dosis ampliados pueden necesitar un aumento de dosis.

La dosis máxima no debe exceder de 150 UI/kg 3 veces por semana, 240 UI/kg (hasta un máximo de 20.000 UI) una vez a la semana, o 480 UI/kg (hasta un máximo de 40.000 UI) una vez cada 2 semanas.

Pacientes adultos en diálisis peritoneal

Si el acceso vascular no está fácilmente disponible, EPREX puede ser administrado subcutáneamente.

Fase de corrección

La dosis inicial es de 50 UI/kg, 2 veces por semana.

Fase de mantenimiento

La dosis de mantenimiento recomendada es de entre 25 UI/kg y 50 UI/kg, 2 veces por semana en 2 inyecciones iguales.

Se debe realizar un ajuste adecuado de la dosis con el fin de mantener los valores de hemoglobina dentro del intervalo de concentración deseado entre 10 g/dl y 12 g/dl (de 6,2 a 7,5 mmol/l).

Tratamiento de pacientes adultos con anemia inducida por quimioterapia

Los síntomas de anemia y sus secuelas pueden variar con la edad, el género y otras enfermedades; es necesaria la evaluación individualizada del curso y condiciones clínicas de cada paciente por parte de un facultativo médico.

EPREX se debe administrar a pacientes con anemia (p. ej., concentración de Hb ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]).

La dosis inicial es de 150 UI/kg por vía subcutánea, 3 veces por semana.

Alternativamente, EPREX se puede administrar a una dosis inicial de 450 UI/kg por vía subcutánea una vez a la semana.

Se debe realizar un ajuste adecuado de la dosis con el fin de mantener las concentraciones de hemoglobina dentro del intervalo de concentración deseado entre 10 g/dl y 12 g/dl (de 6,2 a 7,5 mmol/l).

Debido a la variabilidad intra-pacientes, ocasionalmente pueden observarse concentraciones individuales de la hemoglobina de un paciente por encima y por debajo del intervalo de concentración deseado de hemoglobina. La variabilidad de la hemoglobina debe ser abordada mediante un ajuste de dosis, considerándose el intervalo de concentración deseado de hemoglobina entre 10 g/dl (6,2 mmol/l) y 12 g/dl (7,5 mmol/l). Debe evitarse una concentración de hemoglobina sostenida superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l); a continuación se describe una guía para un adecuado ajuste de la dosis si las concentraciones de hemoglobina exceden de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Si después de 4 semanas de tratamiento, la concentración de hemoglobina ha aumentado por lo menos 1 g/dl (0,62 mmol/l) o el recuento de reticulocitos ha aumentado ≥ 40.000 células/ μ l por encima de los valores iniciales, la dosis deberá permanecer en 150 UI/kg 3 veces a la semana o 450 UI/kg una vez a la semana.

Si el aumento de la concentración de hemoglobina es < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) y el recuento de reticulocitos ha aumentado < 40.000 células/ μ l por encima de los valores iniciales, incrementar la dosis a 300 UI/kg 3 veces por semana. Si después de 4 semanas adicionales de tratamiento con la dosis de 300 UI/kg 3 veces por semana, la concentración de hemoglobina ha aumentado ≥ 1 g/dl ($\geq 0,62$ mmol/l) o el recuento de reticulocitos se ha incrementado ≥ 40.000 células/ μ l, la dosis deberá permanecer en 300 UI/kg 3 veces por semana.

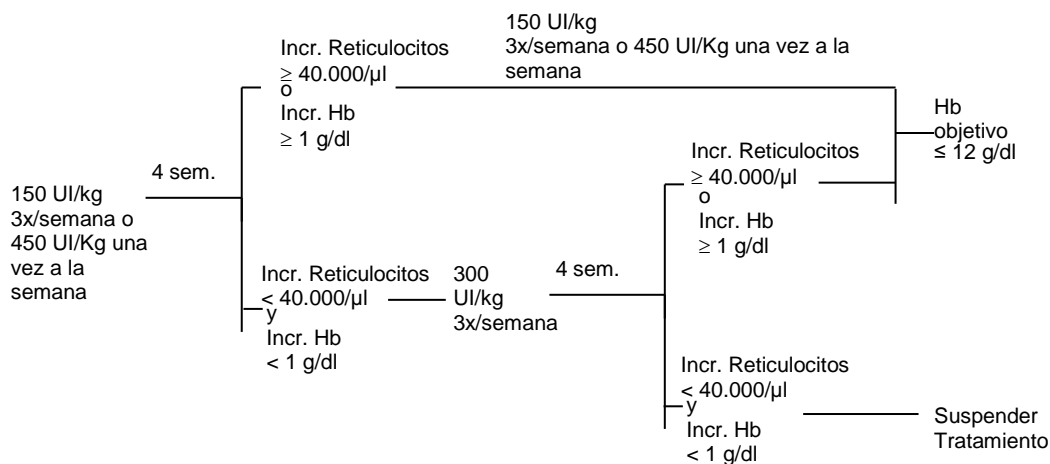
Si la concentración de hemoglobina ha aumentado < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) y el recuento de reticulocitos se ha incrementado < 40.000 células/ μ l por encima de los valores iniciales, la respuesta es poco probable y se debería interrumpir el tratamiento.

Ajuste de la dosis para mantener las concentraciones de hemoglobina entre 10 g/dl y 12 g/dl

Si la concentración de hemoglobina aumenta por encima de 2 g/dl (1,25 mmol/l) al mes, o si el nivel de concentración de hemoglobina excede de 12 g/dl (7,5 mmol/l), se debe reducir la dosis de EPREX aproximadamente en un 25 a un 50%.

Si el nivel de concentración de hemoglobina excede de 13 g/dl (8,1 mmol/l), se debe interrumpir el tratamiento hasta que disminuya por debajo de 12 g/dl (7,5 mmol/l) y después reiniciar el tratamiento con EPREX con una dosis un 25% inferior a la dosis previa.

El régimen de dosificación recomendado se describe en el siguiente diagrama:



Los pacientes deberán ser cuidadosamente controlados para asegurarse de que se utiliza la menor dosis autorizada de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) para garantizar un adecuado control de los síntomas de la anemia.

El tratamiento con EPREX se debe continuar hasta un mes después de haber finalizado la quimioterapia.

Tratamiento de pacientes adultos quirúrgicos incluidos en un programa de predonación autóloga

Los pacientes con anemia leve (hematocrito de 33 a 39%) que necesiten un predepósito ≥ 4 unidades de sangre se deben tratar con EPREX 600 UI/kg por vía intravenosa, 2 veces por semana durante las 3 semanas anteriores a la cirugía. EPREX se debe administrar una vez finalizado el procedimiento de la donación de sangre.

Tratamiento de pacientes adultos programados para cirugía mayor ortopédica electiva

La dosis recomendada es de EPREX 600 UI/kg administrado por vía subcutánea semanalmente durante tres semanas (días -21, -14 y -7) antes de la intervención quirúrgica y el día de la cirugía.

Si por necesidades médicas, el tiempo previsto antes de la cirugía se reduce a menos de tres semanas, se debe administrar 300 UI/kg de EPREX por vía subcutánea diariamente durante 10 días consecutivos antes de la cirugía, el día de la cirugía y los cuatro días inmediatamente posteriores.

Si el nivel de hemoglobina alcanza 15 g/dl, o superior, durante el periodo preoperatorio se debe interrumpir la administración de EPREX y no se deben administrar las dosis posteriores.

Tratamiento de pacientes adultos con SMD de riesgo bajo o riesgo intermedio-1

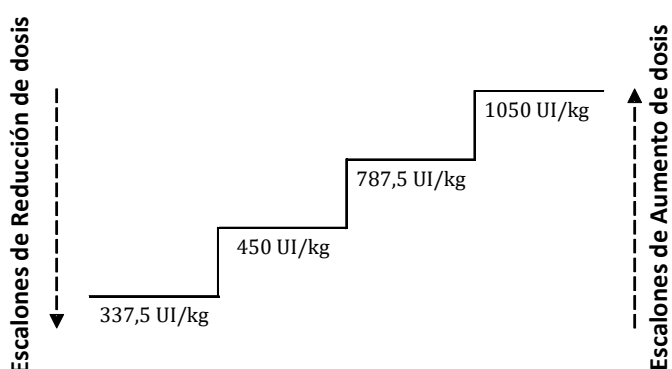
EPREX debe ser administrado a pacientes con anemia sintomática (p.ej., concentración de hemoglobina ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

La dosis de inicio recomendada es EPREX 450 UI/kg (la dosis máxima total es 40.000 UI) administrada por vía subcutánea una vez por semana, con no menos de 5 días entre dosis.

Se deben hacer los ajustes de dosis apropiados para mantener las concentraciones de hemoglobina dentro del intervalo establecido de 10 g/dl a 12 g/dl (de 6,2 a 7,5 mmol/l). Se recomienda que la respuesta eritroide inicial se evalúe de 8 a 12 semanas tras el inicio del tratamiento. El aumento o disminución de dosis debe hacerse siguiendo de uno en uno los escalones de dosificación (ver diagrama a continuación). Se debe evitar una concentración de hemoglobina mayor de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Incremento de dosis: La dosis no debe sobrepasar el máximo de 1050 UI/kg (dosis total 80.000 UI) por semana. Si el paciente pierde la respuesta o la concentración de hemoglobina disminuye en ≥ 1 g/dl al reducir la dosis, se debe aumentar la dosis en un escalón de dosificación. Debe transcurrir un mínimo de 4 semanas entre cada incremento de dosis.

Dosis de mantenimiento y disminución: Se debe detener epoetina alfa cuando la concentración de hemoglobina supere 12 g/dl (7,5 mmol/l). Una vez que el nivel de hemoglobina es < 11 g/dl se puede reanudar la dosis en el mismo escalón de dosificación o, en un escalón de dosificación inferior según criterio del médico. Se debe considerar una disminución de la dosis en un escalón de dosificación si hay un aumento rápido en la hemoglobina (> 2 g/dl durante 4 semanas).



Los síntomas de anemia y sus secuelas pueden variar con la edad, el género, y otras enfermedades concomitantes; es necesaria la evaluación individualizada del curso y condiciones clínicas de cada paciente por parte de un médico facultativo.

Población pediátrica

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis

Los síntomas de anemia y sus secuelas pueden variar con la edad, el género, y otras enfermedades concomitantes; es necesaria la evaluación individualizada del curso y condiciones clínicas de cada paciente por parte de un facultativo médico.

En pacientes pediátricos el intervalo de concentración recomendado de hemoglobina es entre 9,5 g/dl y 11 g/dl (de 5,9 a 6,8 mmol/l). EPREX se debe administrar con el fin de aumentar la hemoglobina a niveles no superiores a 11 g/dl (6,8 mmol/l). Se debe evitar un incremento de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) en un periodo de cuatro semanas. Si esto ocurriera, se debe realizar un ajuste de dosis adecuado.

Los pacientes deberán ser cuidadosamente controlados para asegurarse de que se utiliza la menor dosis autorizada de EPREX para garantizar un adecuado control de la anemia y de sus síntomas.

El tratamiento con EPREX se divide en dos etapas: fase de corrección y fase de mantenimiento.

En los pacientes pediátricos en hemodiálisis en los que el acceso vascular está fácilmente disponible, es preferible la administración por vía intravenosa.

Fase de corrección

La dosis inicial es de 50 UI/kg, 3 veces por semana por vía intravenosa.

En caso necesario, aumentar o reducir la dosis a razón de 25 UI/kg (3 veces a la semana) hasta que se alcance el intervalo de concentración deseado de hemoglobina entre 9,5 g/dl y 11 g/dl (de 5,9 a 6,8 mmol/l) (esto se debe realizar en etapas de al menos cuatro semanas).

Fase de mantenimiento

Se debe realizar un ajuste adecuado de las dosis con el fin de mantener los niveles de hemoglobina dentro del intervalo de concentración deseado entre 9,5 g/dl y 11 g/dl (de 5,9 a 6,8 mmol/l).

Generalmente, los niños con menos de 30 kg necesitan dosis de mantenimiento superiores a los niños que pesan más de 30 kg y los adultos.

Los pacientes pediátricos con hemoglobina inicial muy baja ($< 6,8$ g/dl o $< 4,25$ mmol/l) podrían necesitar dosis de mantenimiento más altas que los pacientes cuya hemoglobina inicial es más elevada ($> 6,8$ g/dl o $> 4,25$ mmol/l)

Pacientes con anemia y con insuficiencia renal crónica antes del inicio de la diálisis o en diálisis peritoneal

No se ha establecido la seguridad y eficacia de EPREX en pacientes con anemia en insuficiencia renal crónica antes del inicio de la diálisis o en diálisis peritoneal. Los datos actualmente disponibles del uso subcutáneo de EPREX en estas poblaciones se describen en la sección 5.1, pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre posología.

Tratamiento de pacientes pediátricos con anemia inducida por quimioterapia

No se ha establecido la seguridad y eficacia de EPREX en pacientes pediátricos que reciben quimioterapia (ver sección 5.1).

Tratamiento de pacientes pediátricos quirúrgicos incluidos en un programa de predonación autóloga

No se ha establecido la seguridad y eficacia de EPREX en población pediátrica. No se dispone de datos.

Tratamiento de pacientes pediátricos programados para cirugía mayor ortopédica electiva

No se ha establecido la seguridad y eficacia de EPREX en población pediátrica. No se dispone de datos.

Forma de administración

Precauciones que se deben tomar antes de manipular o administrar el medicamento

Antes del uso, espere a que la jeringa de EPREX alcance la temperatura ambiente. Esto requiere habitualmente entre 15 y 30 minutos.

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica

En pacientes con insuficiencia renal crónica en los que el acceso intravenoso está habitualmente disponible (pacientes en hemodiálisis) es preferible la administración de EPREX por vía intravenosa.

Si el acceso intravenoso no está fácilmente disponible (pacientes que no se encuentran aún en diálisis y pacientes en diálisis peritoneal) EPREX se puede administrar en una inyección subcutánea.

Tratamiento de pacientes adultos con anemia inducida por quimioterapia

EPREX se debe administrar en una inyección subcutánea.

Tratamiento de pacientes adultos quirúrgicos incluidos en un programa de predonación autóloga

EPREX se debe administrar por vía intravenosa.

Tratamiento de pacientes adultos programados para cirugía mayor ortopédica electiva

EPREX se debe administrar en una inyección subcutánea.

Tratamiento de pacientes adultos con SMD de riesgo bajo o riesgo intermedio-1

EPREX se debe administrar en una inyección subcutánea.

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis

En los pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica en los que el acceso intravenoso está habitualmente disponible (pacientes en hemodiálisis), es preferible la administración de EPREX por vía intravenosa.

Administración por vía intravenosa

Administrar durante un período mínimo de uno a cinco minutos, dependiendo de la dosis total. En pacientes hemodializados, puede ser administrado en bolo intravenoso durante la sesión de diálisis a través de un puerto venoso adecuado en la línea de diálisis. Alternativamente, la inyección puede ser administrada al final de la sesión a través del sistema para agujas de la fístula, seguida de 10 ml de solución salina isotónica para limpiar el entubado y asegurar una inyección satisfactoria del producto dentro de la circulación (ver Posología, ***Pacientes adultos en hemodiálisis***).

Es preferible utilizar una administración más lenta en pacientes que presentan “síntomas gripales” como reacción al tratamiento (ver sección 4.8).

No administrar EPREX en perfusión intravenosa o conjuntamente con otras soluciones de medicamentos.

Administración por vía subcutánea

Por lo general no deberá excederse de un volumen máximo de 1 ml en un lugar de inyección. En caso de volúmenes superiores, se elegirá más de un lugar para administrar la inyección.

Las inyecciones se deben administrar en las extremidades o en la pared abdominal anterior.

En aquellas situaciones en las que el médico determine que un paciente o cuidador pueda administrar EPREX subcutáneamente de manera segura y efectiva, se deberá proporcionar instrucciones para su correcta dosificación y administración.

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

Marcas de graduación

La etiqueta de la jeringa contiene marcas de graduación numeradas para posibilitar la administración de una parte de la dosis (ver sección 6.6). Sin embargo el producto es para un único uso. Solamente debe obtenerse de cada jeringa una única dosis de EPREX.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

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

Hipertensión no controlada.

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

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

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

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

General

En todos los pacientes tratados con epoetina alfa, la tensión arterial deberá ser minuciosamente monitorizada y controlada según sea necesario. Epoetina alfa deberá utilizarse con precaución en los casos de hipertensión no tratada, inadecuadamente tratada o mal controlada. Puede ser necesario añadir o

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

Durante el tratamiento con epoetina alfa en pacientes con presión sanguínea previa normal o baja, se han notificado también crisis hipertensivas con encefalopatía y convulsiones, que requirieron atención médica inmediata y cuidado médico intensivo. Se debe prestar especial atención a los dolores de cabeza en forma de migrañas súbitas punzantes como posible signo de advertencia (ver sección 4.8).

Epoetina alfa debe utilizarse con precaución en pacientes con epilepsia, antecedentes de convulsiones o trastornos médicos asociados a una predisposición a la actividad convulsiva, como infecciones del SNC y metástasis cerebral.

Epoetina alfa se debe utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática crónica. No se ha establecido la seguridad de epoetina alfa en pacientes con disfunción hepática.

Se ha observado un aumento de la incidencia de eventos tromboticos vasculares (ETVs) en pacientes que reciben AEE (ver sección 4.8). Esto incluye trombosis venosas y arteriales y embolismo (incluyendo algunos casos con desenlace mortal), tales como trombosis venosa profunda, embolias pulmonares, trombosis retiniana e infarto de miocardio. Adicionalmente, se han notificado accidentes cerebrovasculares (incluyendo infarto cerebral, hemorragia cerebral y ataques isquémicos transitorios).

El riesgo notificado de estos ETVs debe ser cuidadosamente sopesado frente al beneficio derivado del tratamiento con epoetina alfa particularmente en pacientes con factores de riesgo pre-existentes de ETVs, incluyendo obesidad y antecedentes de ETVs (p. ej., trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y accidente cerebrovascular).

En todos los pacientes, los niveles de hemoglobina deberán ser regularmente monitorizados debido a un posible aumento del riesgo de eventos tromboembólicos y desenlaces mortales cuando los pacientes son tratados con niveles de hemoglobina por encima del intervalo de concentración para la indicación de utilización.

Durante el tratamiento con epoetina alfa puede producirse un aumento moderado dosis-dependiente en el recuento plaquetario dentro del rango normal. Este aumento remitirá durante el curso del tratamiento continuado. Además, se ha notificado trombocitopenia por encima del rango normal. Se recomienda controlar regularmente el recuento de plaquetas durante las primeras 8 semanas de tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento con epoetina alfa y cuando se decida aumentar la dosis, se deben evaluar y tratar todas las demás causas de anemia (deficiencia de hierro, folato o vitamina B₁₂, intoxicación por aluminio, infección o inflamación, pérdida de sangre, hemólisis y fibrosis de la médula ósea de cualquier origen). En la mayoría de los casos, los valores de ferritina en suero descienden simultáneamente con el aumento del hematocrito. Con el fin de asegurar la respuesta óptima a epoetina alfa, se deben asegurar unos depósitos de hierro adecuados y en caso necesario, se debe administrar suplementos de hierro (ver sección 4.2):

- En pacientes con insuficiencia renal crónica cuyos niveles séricos de ferritina estén por debajo de 100 ng/ml, se recomienda un suplemento de hierro (hierro oral de 200 a 300 mg/día por vía oral en adultos y de 100 a 200 mg/día por vía oral en niños).

- En pacientes con cáncer cuya saturación de transferrina esté por debajo del 20% se recomienda un suplemento de hierro (hierro oral de 200 a 300 mg/día por vía oral).
- En pacientes incluidos en un programa de predonación de sangre autóloga, se deben administrar suplementos de hierro (hierro oral 200 mg/día por vía oral) varias semanas antes de que comience la predonación de sangre autóloga con el fin de alcanzar unos depósitos elevados de hierro antes de comenzar el tratamiento con epoetina alfa, y durante el tratamiento con epoetina alfa.
- En pacientes programados para cirugía mayor ortopédica electiva, se deben administrar suplementos de hierro (hierro oral 200 mg/día por vía oral) durante el tratamiento con epoetina alfa. Si es posible, el suplemento de hierro se debe iniciar antes de comenzar el tratamiento con epoetina alfa con el fin de alcanzar unos depósitos elevados de hierro.

Se ha observado con frecuencia muy rara, el desarrollo o la exacerbación de porfiria en los pacientes tratados con epoetina alfa. La epoetina alfa deberá ser utilizada con precaución en pacientes con porfiria.

Se han observado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrolisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, con la administración de epoetinas. Se han observado casos más graves con la administración de epoetinas de acción prolongada.

En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarlos estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe retirar inmediatamente EPREX y considerar un tratamiento alternativo.

Si el paciente ha presentado una reacción cutánea grave como SSJ o NET debido al uso de EPREX, el tratamiento con EPREX no debe reanudarse nunca más en ese paciente.

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE), el nombre y el número de lote del medicamento con el AEE prescrito se debe registrar (o hacer constar) claramente en la historia clínica del paciente.

Los pacientes deben ser únicamente cambiados de un AEE a otro bajo una adecuada supervisión.

Aplasia Pura de Células Rojas

Se ha notificado aplasia pura de células rojas (APCR) mediada por anticuerpos tras meses a años de tratamiento con epoetina alfa.

Se han notificado casos en pacientes con Hepatitis C tratados con interferón y ribavirina, cuando los AEE son utilizados concomitantemente. Epoetina alfa no está autorizada para el manejo de la anemia asociada a Hepatitis C.

En pacientes que desarrollen repentinamente una pérdida de eficacia definida como una disminución en hemoglobina (1 a 2 g/dl por mes) con un aumento de la necesidad de transfusiones, debe realizarse un recuento de reticulocitos e investigarse las causas habituales de falta de respuesta (por ej.: déficit de hierro, de folato o de vitamina B₁₂, intoxicación por aluminio, infección o inflamación, pérdida de sangre, hemólisis y fibrosis de la médula ósea de cualquier origen).

Un descenso paradójico en la hemoglobina y el desarrollo de una anemia grave asociada con recuentos bajos de reticulocitos debería motivar la discontinuación del tratamiento con epoetina alfa y la realización

de un análisis de los anticuerpos anti-eritropoyetina. Se deberá considerar también un examen de médula ósea para el diagnóstico de APCR.

No se debería comenzar otra terapia con AEE debido al riesgo de una reacción cruzada.

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos y pediátricos con insuficiencia renal crónica

En los pacientes con insuficiencia renal crónica en tratamiento con epoetina alfa, se deben determinar los niveles de hemoglobina de forma regular hasta alcanzar un nivel estable, y posteriormente de forma periódica.

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la tasa de incremento de hemoglobina debería ser aproximadamente de 1 g/dl (0,62 mmol/l) al mes, sin sobrepasar de 2 g/dl (1,25 mmol/l) al mes con el fin de minimizar los riesgos de un aumento de la tensión arterial.

En pacientes con insuficiencia renal crónica la concentración de mantenimiento de hemoglobina no debe exceder el límite superior del intervalo de concentración de hemoglobina tal y como se recomienda en la sección 4.2. En ensayos clínicos, se ha observado un aumento del riesgo de muerte y de eventos cardiovasculares graves cuando los AEE fueron administrados para alcanzar un nivel de concentración de hemoglobina superior a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ensayos clínicos controlados no han mostrado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando la concentración de hemoglobina se incrementa por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de la anemia y para evitar una transfusión sanguínea.

Se debe tener precaución con el escalado de la dosis de EPREX en pacientes con insuficiencia renal crónica ya que altas dosis acumulativas de epoetina se pueden asociar con un aumento del riesgo de mortalidad, eventos cardiovasculares y cerebrovasculares graves. En pacientes con una escasa respuesta de la hemoglobina a las epoetinas, se deben considerar explicaciones alternativas a esta escasa respuesta (ver sección 4.2 y 5.1).

Los pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con epoetina alfa por vía subcutánea deberán ser monitorizados regularmente para detectar falta de eficacia, definida como ausencia o disminución de la respuesta al tratamiento con epoetina alfa en pacientes que previamente respondían a esa terapia. Ésta está caracterizada por una disminución mantenida de hemoglobina aunque se aumente la dosis de epoetina alfa (ver sección 4.8).

Algunos pacientes con más intervalos de dosis ampliados (más de uno a la semana) de epoetina alfa puede que no mantengan los niveles de hemoglobina adecuados (ver sección 5.1) y pueden necesitar un aumento de la dosis de epoetina alfa. Los niveles de hemoglobina deberán ser controlados con regularidad.

Se ha notificado trombosis en el *Shunt* en pacientes en hemodiálisis, especialmente en pacientes con tendencia a la hipotensión o cuya fístula arteriovenosa presenta complicaciones (p.ej.: estenosis, aneurismas, etc.). En estos pacientes se recomienda realizar una revisión temprana del *Shunt* y profilaxis de la trombosis administrando, por ejemplo, ácido acetilsalicílico.

En casos aislados se ha observado hiperkaliemia aunque su causalidad no ha sido establecida. En pacientes con insuficiencia renal crónica se requiere un control de los electrolitos séricos. Si se observa un nivel de potasio sérico elevado o un aumento del mismo, entonces además del tratamiento adecuado de la hiperkaliemia, se debe considerar la suspensión de epoetina alfa hasta que el nivel de potasio sérico se haya corregido.

Durante la terapia con epoetina alfa se requiere frecuentemente un aumento de la dosis de heparina durante la hemodiálisis como consecuencia del aumento del volumen de la masa celular. Si la heparinización no es óptima cabe la posibilidad de que se produzca una obstrucción en el sistema de diálisis.

En base a la información disponible hasta la fecha, la corrección de la anemia con epoetina alfa en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica, no sometidos todavía a diálisis, no acelera la tasa de progresión de la insuficiencia renal.

Tratamiento de pacientes con anemia inducida por quimioterapia

En los pacientes con cáncer en tratamiento con epoetina alfa, se deben determinar los niveles de hemoglobina de forma regular hasta alcanzar un nivel estable, y posteriormente de forma periódica.

Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan principalmente la producción de hematíes. Los receptores de eritropoyetinas pueden expresarse en la superficie de diversos tipos de células tumorales. Como con todos los factores de crecimiento, hay una preocupación sobre si las epoetinas pudieran estimular el crecimiento tumoral.

No se puede excluir el papel de los AEE en la progresión tumoral o en la reducción de supervivencia libre de progresión. En estudios clínicos controlados, la utilización de epoetina alfa y otros AEE se ha asociado con una disminución del control tumoral locorregional o disminución de la supervivencia global:

- disminución del control locorregional en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado recibiendo radioterapia cuando son administrados para alcanzar un nivel de concentración de hemoglobina superior a 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- reducción de la supervivencia global y un aumento de las muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad a los 4 meses en pacientes con cáncer de mama metastático recibiendo quimioterapia cuando son administrados para alcanzar un nivel de concentración de hemoglobina de 12 a 14 g/dl (7,5 a 8,7 mmol/l),
- aumento del riesgo de muerte cuando son administrados para alcanzar un nivel de concentración de hemoglobina de 12 g/dl (7,5 mmol/l) en pacientes con tumor maligno activo que no reciben ni quimioterapia ni radioterapia. Los AEE no están indicados para su utilización en estos pacientes.
- se ha observado un aumento del 9% del riesgo de progresión de la enfermedad (PE) o de muerte en el grupo de epoetina alfa más tratamiento estándar a partir de un análisis primario y un aumento del riesgo del 15% que estadísticamente no se puede descartar en pacientes con cáncer de mama metastático que reciben quimioterapia cuando se les administra epoetina alfa para lograr una concentración de hemoglobina de 10 a 12 g/dl (6,2 a 7,5 mmol/l).

Teniendo en cuenta lo anterior, en algunas situaciones clínicas las transfusiones sanguíneas deben ser el tratamiento de elección para el manejo de la anemia en pacientes con cáncer. La decisión de administrar el tratamiento con eritropoyetina recombinante debe estar basada en la evaluación del beneficio-riesgo con la participación del paciente, teniendo en cuenta el contexto clínico específico. Entre los factores que se deben considerar para su evaluación están el tipo de tumor y su estadio, el grado de anemia, la esperanza de vida, el entorno en el que el paciente está siendo tratado y la opinión del paciente (ver sección 5.1).

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

Pacientes quirúrgicos incluidos en un programa de predonación autóloga

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

Pacientes programados para cirugía ortopédica mayor electiva

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

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

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No existe evidencia que indique que el tratamiento con epoetina alfa altere el metabolismo de otros fármacos. Los fármacos que reducen la eritropoyesis pueden disminuir la respuesta a epoetina alfa.

Dado que la ciclosporina se une a los glóbulos rojos existe la posibilidad de interacción con este medicamento. Si epoetina alfa se administra concomitantemente con ciclosporina, se deberán controlar los niveles de ciclosporina en sangre y se ajustará la dosis de la ciclosporina a medida que aumenta el hematocrito.

No existe evidencia de interacción entre epoetina alfa y G-CSF o GM-CSF con respecto a la diferenciación hematológica o proliferación tumoral *in vitro* en las muestras de biopsias.

En mujeres adultas con cáncer de mama metastásico, la co-administración subcutánea de 40.000 UI/ml de epoetina alfa con 6 mg/kg de trastuzumab no tuvo ningún efecto en la farmacocinética de trastuzumab.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen estudios adecuados y debidamente controlados en mujeres embarazadas. En estudios en animales se ha observado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Por consiguiente, epoetina alfa sólo se debe utilizar durante el embarazo si el beneficio potencial compensa el riesgo potencial para el feto. En pacientes quirúrgicas embarazadas que participen en un programa de predonación de sangre autóloga, el uso de epoetina alfa no está recomendado.

Lactancia

Se desconoce si la epoetina alfa exógena es excretada en la leche materna. La epoetina alfa se debe utilizar con precaución en mujeres en periodo de lactancia. Se debe tomar la decisión de continuar o interrumpir la lactancia o continuar o interrumpir el tratamiento con epoetina alfa teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con epoetina alfa para la madre.

En pacientes quirúrgicas en periodo de lactancia que participen en un programa de predonación de sangre autóloga, el uso de epoetina alfa no está recomendado.

Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el efecto potencial de epoetina alfa en la fertilidad masculina o femenina.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios para evaluar los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa al fármaco más frecuente durante el tratamiento con epoetina alfa es un incremento dosis-dependiente en la presión sanguínea o el empeoramiento de una hipertensión ya existente. Se deberá realizar un control de la presión sanguínea, especialmente al inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas al fármaco observadas con mayor frecuencia en ensayos clínicos con epoetina alfa son diarrea, náuseas, vómitos, fiebre y dolor de cabeza. Pueden ocurrir síntomas gripales, especialmente al comienzo del tratamiento.

Se ha notificado congestión del tracto respiratorio, que incluye acontecimientos de congestión del tracto respiratorio superior, congestión nasal y nasofaringitis, en estudios con un intervalo de dosis ampliado en pacientes adultos con insuficiencia renal que todavía no están sometidos a diálisis.

Se ha observado un aumento de la incidencia de eventos tromboticos vasculares (ETVs) en pacientes que reciben AEE (ver sección 4.4).

Lista tabulada de reacciones adversas

De un total de 3.417 pacientes incluidos en 25 estudios aleatorizados, doble ciegos, controlados con placebo o con el tratamiento de referencia, el perfil de seguridad global de EPREX se evaluó en 2.094 pacientes con anemia. Se incluyeron 228 pacientes con IRC tratados con epoetina alfa en 4 estudios sobre insuficiencia renal crónica (2 estudios en prediálisis [N=131 pacientes expuestos con IRC] y 2 en diálisis [N=97 pacientes expuestos con IRC]; 1.404 pacientes expuestos con cáncer en 16 estudios sobre anemia debida a quimioterapia; 147 pacientes expuestos en 2 estudios sobre donación de sangre autóloga; 213 pacientes expuestos en 1 estudio en el periodo periquirúrgico; y 102 pacientes expuestos en 2 estudios sobre SMD. Las reacciones adversas notificadas en un $\geq 1\%$ de los pacientes tratados con epoetina alfa en estos ensayos clínicos se presentan en la tabla siguiente.

Estimación de la frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos (SCO) según MedDRA	Reacción Adversa (Nivel de término preferido)	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Aplasia pura de células rojas ³ , Trombocitopenia	Raro
Trastorno del metabolismo y de la nutrición	Hiperpotasemia ¹	Poco frecuente
Trastorno del sistema inmunológico	Hipersensibilidad ³	Poco frecuente
	Reacción anafiláctica ³	Raro

Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente
	Convulsión	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipertensión, Trombosis venosa y arterial ²	Frecuente
	Crisis hipertensiva ³	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuente
	Congestión del tracto respiratorio	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náuseas, vómitos	Muy frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Exantema	Frecuente
	Urticaria ³	Poco frecuente
	Edema angioneurótico ³	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia, Dolor óseo, Mialgia, Dolor de extremidades	Frecuente
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Porfiria aguda ³	Raro
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia	Muy frecuente
	Escalofríos, Síntomas gripales, Reacción en el lugar de inyección, Edema periférico	Frecuente
	Falta de eficacia del fármaco ³	Frecuencia no conocida
Investigaciones	Anticuerpos positivos anti-eritropoyetina	Raro
¹ Frecuente en diálisis ² Incluye acontecimientos arteriales y venosos, mortales y no mortales, como trombosis venosa profunda, émbolos pulmonares, trombosis retiniana, trombosis arterial (incluyendo infarto de miocardio), accidentes cerebrovasculares (incluyendo infarto cerebral y hemorragia cerebral), ataques isquémicos transitorios y trombosis en el <i>shunt</i> (incluyendo el equipo de diálisis) y trombosis de aneurismas en el <i>shunt</i> arteriovenoso. ³ Se aborda en la subsección siguiente y/o en la sección 4.4.		

Descripción de algunas reacciones adversas

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo casos de exantema (incluyendo urticaria), reacciones anafilácticas y angioedema.

Se han observado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, con la administración de epoetinas (ver sección 4.4).

Durante el tratamiento con epoetina alfa en pacientes con presión sanguínea previa normal o baja, se han notificado también crisis hipertensivas con encefalopatía y convulsiones, que requirieron atención médica inmediata y cuidado médico intensivo. Se debe prestar especial atención a los dolores de cabeza en forma de migrañas súbitas punzantes como posible signo de advertencia (ver sección 4.4).

Se ha notificado en muy raras ocasiones aplasia pura de células rojas mediada por anticuerpos en < 1/10.000 (casos por persona y año), tras un período de meses a años de tratamiento con EPREX (ver sección 4.4). Se han notificado más casos con la vía de administración subcutánea (SC) en comparación con la vía IV.

Tratamiento de pacientes adultos con SMD de riesgo bajo o riesgo intermedio-1

En el estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico hubo 4 pacientes (4,7%) con eventos tromboticos vasculares (ETVs) (muerte súbita, accidente cerebrovascular isquémico, embolismo y

flebitis). Todos los eventos trombóticos vasculares (ETVs) ocurrieron en el grupo epoetina alfa y durante las primeras 24 semanas del estudio. Tres fueron ETV confirmados, y en el caso restante (muerte súbita), no se confirmó evento tromboembólico. Dos pacientes presentaban factores de riesgo significativos (fibrilación auricular, fallo cardíaco y tromboflebitis).

Población pediátrica con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis

La exposición de los pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis en ensayos clínicos y durante la experiencia poscomercialización es limitada. No se han notificado ninguna reacción adversa pediátrica específica no mencionada en la tabla anterior, o que no fuera consistente con la enfermedad subyacente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9. Sobredosis

El margen terapéutico de epoetina alfa es muy amplio. La sobredosificación con epoetina alfa podría producir efectos que son extensión de los efectos farmacológicos de la hormona. En caso de un aumento excesivo de los niveles de hemoglobina, se podría realizar una flebotomía. Se aplicarán también las medidas de apoyo que sean necesarias.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antianémicos, código ATC: B03XA01.

Mecanismo de acción

La eritropoyetina (EPO) es una hormona glucoproteína producida principalmente por el riñón en respuesta a la hipoxia y es el regulador más importante de la producción de hematíes. La EPO interviene en todas las fases del desarrollo eritroide, y ejerce su efecto principal a nivel de los precursores eritroides. Después de unirse a su receptor en la superficie celular, la EPO activa las vías de transducción de señales que afectan a la apoptosis y estimula la proliferación de células eritroides. La EPO humana recombinante (epoetina alfa), expresada en células de ovario de hámster chino, tiene una secuencia de 165 aminoácidos idéntica a la de la EPO urinaria humana; las dos son imposibles de distinguir sobre la base de ensayos funcionales. El peso molecular aparente de la eritropoyetina es de 32.000 a 40.000 daltons.

La eritropoyetina es un factor de crecimiento que estimula principalmente la producción de hematíes. Los receptores de eritropoyetina se pueden expresar en la superficie de una variedad de células tumorales.

Efectos farmacodinámicos

Voluntarios sanos

Tras la administración de dosis únicas (20.000 a 160.000 UI por vía subcutánea) de epoetina alfa, se observó una respuesta dosis-dependiente en relación con los marcadores farmacodinámicos investigados, incluyendo: reticulocitos, hematíes y hemoglobina. Se observó un perfil definido de concentración-tiempo, que alcanzaba un pico y volvía al valor basal, en los cambios en el porcentaje de reticulocitos. Se observó un perfil menos definido para los hematíes y la hemoglobina. En general, todos los marcadores farmacodinámicos aumentaron de forma lineal, observándose la respuesta máxima a la dosis con los niveles de dosis más altos.

Otros estudios farmacodinámicos investigaron 40.000 UI una vez a la semana frente a 150 UI/kg 3 veces a la semana. A pesar de las diferencias en los perfiles de concentración-tiempo, la respuesta farmacodinámica (determinada por los cambios del porcentaje de reticulocitos, de la hemoglobina y del total de hematíes) fue similar entre estos regímenes. Estudios adicionales compararon el régimen de 40.000 UI de epoetina alfa una vez a la semana con dosis cada dos semanas que oscilaron entre 80.000 y 120.000 UI por vía subcutánea. En general, en base a los resultados de estos estudios farmacodinámicos en personas sanas, el régimen posológico de 40.000 UI una vez a la semana parece ser más eficaz para producir hematíes que los regímenes cada dos semanas, pese a que se observó cierta similitud en la producción de reticulocitos entre los regímenes de administración una vez a la semana y cada dos semanas.

Insuficiencia renal crónica

Se ha demostrado que epoetina alfa estimula la eritropoyesis en pacientes anémicos con IRC, incluyendo pacientes en diálisis y pre-diálisis. La primera evidencia de respuesta a epoetina alfa es un aumento del recuento de reticulocitos en 10 días, seguido de aumentos del recuento de hematíes, de la hemoglobina y del hematocrito, normalmente en 2 a 6 semanas. La respuesta de la hemoglobina varía en cada paciente y puede resultar afectada por las reservas de hierro y la presencia de problemas médicos concurrentes.

Anemia inducida por quimioterapia

Se ha demostrado que epoetina alfa administrada 3 veces a la semana o una vez a la semana aumenta la hemoglobina y disminuye los requerimientos transfusionales después del primer mes de tratamiento en pacientes anémicos con cáncer que reciben quimioterapia.

En un estudio que comparó los regímenes posológicos de 150 UI/kg, 3 veces por semana y 40.000 UI, una vez a la semana en personas sanas y en pacientes anémicos con cáncer, los perfiles temporales de cambios del recuento de reticulocitos, de la hemoglobina y del recuento total de hematíes fueron similares entre los dos regímenes posológicos tanto en personas sanas como en pacientes anémicos con cáncer. Las AUCs de los respectivos parámetros farmacodinámicos fueron similares entre los regímenes posológicos de 150 UI/kg, 3 veces a la semana y 40.000 UI una vez a la semana en personas sanas y también en pacientes anémicos con cáncer.

Pacientes adultos quirúrgicos incluidos en un programa de predonación autóloga

Se ha demostrado que epoetina alfa estimula la producción de hematíes con el fin de aumentar la recogida de sangre autóloga y limitar el descenso de la hemoglobina en pacientes adultos programados para cirugía mayor electiva que previsiblemente no harán una predonación de sus necesidades perioperatorias de sangre completa. Los mayores efectos se observan en pacientes con una hemoglobina baja (≤ 13 g/dl).

Tratamiento de pacientes adultos programados para cirugía mayor ortopédica electiva

En pacientes programados para cirugía mayor ortopédica electiva con un pretratamiento con hemoglobina de >10 a ≤ 13 g/dl, epoetina alfa reduce el riesgo de recibir transfusiones alogénicas y acelera la recuperación eritroide (aumento de los niveles de hemoglobina, de los niveles de hematocrito y de los recuentos de reticulocitos).

Eficacia clínica y seguridad

Insuficiencia renal crónica

Epoetina alfa se ha estudiado en ensayos clínicos en pacientes adultos anémicos con IRC, incluyendo pacientes en hemodiálisis y pre-diálisis, para tratar la anemia y mantener el hematocrito dentro de un intervalo de concentración objetivo de 30 a 36%.

En ensayos clínicos con dosis iniciales de 50 a 150 UI/kg, tres veces a la semana, aproximadamente el 95% de todos los pacientes respondieron con un aumento clínicamente significativo del hematocrito. Después de unos dos meses de tratamiento, prácticamente todos los pacientes fueron trasfusión independiente. Cuando se alcanzó el hematocrito objetivo, se individualizó la dosis de mantenimiento para cada paciente.

En los tres ensayos clínicos más grandes realizados en pacientes adultos en diálisis, la mediana de la dosis de mantenimiento necesaria para mantener el hematocrito entre el 30 y el 36% fue de 75 UI/kg aproximadamente, administrada 3 veces por semana.

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, realizado para evaluar la calidad de vida en pacientes con IRC en hemodiálisis, se demostró una mejoría clínica y estadísticamente significativa en los pacientes tratados con epoetina alfa en comparación con el grupo placebo cuando se determinaron la fatiga, los síntomas físicos, las relaciones y la depresión (Kidney Disease Questionnaire) después de seis meses de tratamiento. Los pacientes del grupo tratado con epoetina alfa también fueron incluidos en un estudio abierto de extensión que demostró mejoría de la calidad de vida mantenida durante otros 12 meses.

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

En los ensayos clínicos realizados en pacientes con IRC que no estaban sometidos a diálisis tratados con epoetina alfa, la duración media del tratamiento fue de casi cinco meses. Estos pacientes respondieron al tratamiento con epoetina alfa de forma similar a la observada en los pacientes sometidos a diálisis. Los pacientes con IRC no sometidos a diálisis demostraron un aumento sostenido y dosis-dependiente del hematocrito cuando se administró epoetina alfa por vía intravenosa o por vía subcutánea. Se observaron tasas parecidas de aumento del hematocrito cuando se administró epoetina alfa por cualquiera de estas vías. Además, se ha comprobado que las dosis de epoetina alfa de 75 a 150 UI/kg a la semana mantienen valores de hematocrito del 36 al 38% durante un máximo de 6 meses.

En 2 estudios con un intervalo de dosis ampliado de EPREX (3 veces por semana, una vez a la semana, una vez cada 2 semanas, y una vez cada 4 semanas) algunos pacientes con intervalos de dosis más prolongados no mantuvieron los niveles de hemoglobina adecuados y alcanzaron los criterios de retirada definidos en el protocolo para la hemoglobina (0% en el grupo de una vez a la semana, 3,7% en el grupo de una vez cada 2 semanas, y 3,3% en el grupo de una vez cada 4 semanas).

En un ensayo prospectivo y aleatorizado (CHOIR) se evaluaron 1.432 pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica que no estaban sometidos a diálisis. Se asignó a los pacientes para recibir tratamiento con epoetina alfa con el objetivo de lograr un nivel de hemoglobina de mantenimiento de 13,5 g/dl (superior a la concentración recomendada de hemoglobina) ó 11,3 g/dl. Se produjo un acontecimiento cardiovascular importante (muerte, infarto de miocardio, ictus u hospitalización por insuficiencia cardiaca congestiva) en 125 (18%) de los 715 pacientes del grupo de hemoglobina más alta en comparación con 97 (14%) de los 717 pacientes del grupo de hemoglobina más baja (hazard ratio [HR]: 1,3; IC del 95%: 1,0 -1,7; p = 0,03).

Los análisis combinados post-hoc de los estudios clínicos de los AEE se han realizado en pacientes con insuficiencia renal crónica (en pacientes sometidos a diálisis, no sometidos a diálisis, diabéticos y no diabéticos). Se observó una tendencia hacia el aumento de las estimaciones del riesgo de mortalidad por cualquier causa, acontecimientos cardiovasculares y cerebrovasculares asociados con altas dosis acumulativas de AEE independiente del estado de la diabetes o diálisis (ver sección 4.2 y sección 4.4).

Tratamiento de pacientes con anemia inducida por quimioterapia

Epoetina alfa se ha estudiado en ensayos clínicos de pacientes adultos anémicos con cáncer que tenían tumores linfoides o sólidos, y en pacientes que recibían distintos regímenes de quimioterapia, incluyendo regímenes con y sin platino. En estos ensayos, se demostró que epoetina alfa administrada 3 veces a la semana y una vez a la semana aumenta la hemoglobina y reduce los requerimientos transfusionales después del primer mes de tratamiento en pacientes anémicos con cáncer. En algunos estudios, la fase doble ciego se siguió de una fase abierta durante la cual todos los pacientes recibieron epoetina alfa y se observó el mantenimiento del efecto.

Los datos disponibles indican que los pacientes con neoplasias malignas hematológicas y tumores sólidos responden de forma equivalente al tratamiento con epoetina alfa y que los pacientes con o sin infiltración tumoral de la médula ósea responden de forma equivalente al tratamiento con epoetina alfa. Se demostró una intensidad comparable de la quimioterapia en los grupos de epoetina alfa y placebo en los ensayos de quimioterapia, evidenciada por un área bajo la curva de neutrófilos-tiempo similar en los pacientes tratados con epoetina alfa y los tratados con placebo, así como por una proporción de pacientes cuyo recuento absoluto de neutrófilos disminuyó por debajo de 1.000 y de 500 células/ μ l similar en los grupos tratados con epoetina alfa y con placebo.

En un estudio prospectivo, aleatorizado, doble-ciego y controlado con placebo realizado en 375 pacientes anémicos con cánceres no mieloides y en tratamiento con quimioterapia sin platino, se observó una disminución significativa de las secuelas relacionadas con la anemia (ej.: fatiga, disminución de la energía y reducción de la actividad) medidas con los siguientes instrumentos y escalas: escala general “Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia” (FACT-An), escala de fatiga FACT-An y Escala Lineal Analógica del Cáncer (CLAS). Otros dos ensayos más pequeños, aleatorios y controlados con placebo resultaron insuficientes para mostrar mejorías significativas en los parámetros de calidad de vida medidos con las escalas EORTC-QLQ-C30 o CLAS, respectivamente.

La supervivencia y la progresión tumoral han sido examinadas en cinco grandes estudios controlados incluyendo un total de 2.833 pacientes, de los cuales cuatro fueron estudios doble ciego controlados con placebo y uno fue un estudio abierto. Los estudios reclutaron tanto pacientes que fueron tratados con quimioterapia (dos estudios) como pacientes en los cuales los AEE no están indicados: anemia en pacientes con cáncer no recibiendo quimioterapia, y pacientes con cáncer de cabeza y cuello recibiendo radioterapia. El nivel de concentración de hemoglobina deseado en dos estudios fue > 13 g/dl; en los tres estudios restantes fue de 12 a 14 g/dl. En el estudio abierto no hubo diferencias en la supervivencia global entre los pacientes tratados con eritropoyetina recombinante humana y los controles. En los cuatro estudios controlados con placebo las tasas de riesgo (hazard ratio) para la supervivencia global se encuentran entre 1,25 y 2,47 a favor de los controles. Estos estudios han mostrado un consistente e inexplicable exceso de mortalidad estadísticamente significativa en pacientes con anemia asociada con varios tipos de cánceres comunes recibiendo eritropoyetina recombinante humana en comparación a los controles. El resultado de supervivencia global en los ensayos no pudo ser explicado satisfactoriamente por las diferencias en la incidencia de trombosis y de complicaciones relacionadas entre los pacientes que recibieron eritropoyetina recombinante humana y los del grupo control.

También se ha realizado un análisis de datos individuales de pacientes en más de 13.900 pacientes con cáncer (quimio-, radio-, quimioradio-, o sin terapia) que participaban en 53 ensayos clínicos controlados en los que estaban implicadas varias epoetinas. El meta-análisis de los datos de supervivencia global produjo una razón de riesgo (hazard ratio) estimada de 1,06 a favor de los controles (95% IC: 1,00 - 1,12; 53 ensayos y 13.933 pacientes) y para los pacientes con cáncer recibiendo quimioterapia, razón de riesgo (hazard ratio) de supervivencia global fue de 1,04 (95% IC: 0,97 - 1,11; 38 ensayos y 10.441 pacientes). El meta-análisis también indica de forma consistente un aumento significativo del riesgo de acontecimientos tromboembólicos en pacientes con cáncer recibiendo eritropoyetina recombinante humana (ver sección 4.4).

Se llevó a cabo un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico en 2.098 mujeres con anemia y cáncer de mama metastásico que habían recibido una primera o segunda línea de quimioterapia. Se trataba de un estudio de no inferioridad con epoetina y tratamiento estándar en comparación con sólo tratamiento

estándar diseñado para descartar un aumento del riesgo de 15% de progresión tumoral o muerte. En el punto de corte clínico, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) según la evaluación del investigador de la progresión de la enfermedad fue de 7,4 meses en cada brazo (HR 1,09, IC del 95%: 0,99 a 1,20), por lo que el objetivo del estudio no se alcanzó. De manera significativa, menos pacientes recibieron transfusiones de glóbulos rojos en el brazo con epoetina alfa más tratamiento estándar (5,8% frente a 11,4%); sin embargo, significativamente más pacientes sufrieron episodios vasculares trombóticos en el brazo con epoetina alfa más tratamiento estándar (2,8% versus 1,4%). En el análisis final, se notificaron 1.653 muertes. La mediana de supervivencia global en el grupo de epoetina alfa más el tratamiento estándar fue de 17,8 meses en comparación con 18,0 meses en el grupo de sólo tratamiento estándar (HR 1,07, IC 95%: 0,97, 1,18). La mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión (TTP) basada en la progresión de la enfermedad (PE) determinada por el investigador fue de 7,5 meses en el grupo de la epoetina alfa más tratamiento estándar y 7,5 meses en el grupo de tratamiento estándar (HR 1,099, IC 95%: 0,998, 1,210). La mediana de TTP basada en la PE determinado por el IRC fue de 8,0 meses en el grupo de la epoetina alfa más el tratamiento estándar y 8,3 meses en el grupo de tratamiento estándar (HR 1,033, IC 95%: 0,924, 1,156).

Programa de predonación autóloga

El efecto de epoetina alfa para facilitar la donación de sangre autóloga en pacientes con un hematocrito bajo ($\leq 39\%$ y ausencia de anemia subyacente por deficiencia de hierro) programados para cirugía ortopédica mayor se evaluó en un estudio doble ciego y controlado con placebo realizado en 204 pacientes y en un estudio simple ciego y controlado con placebo en 55 pacientes.

En el estudio doble ciego, los pacientes fueron tratados con epoetina alfa 600 UI/kg o con placebo por vía intravenosa una vez al día cada 3 ó 4 días a lo largo de 3 semanas (6 dosis en total). Por término medio, los pacientes tratados con epoetina alfa fueron capaces de hacer predonaciones de un número significativamente mayor de unidades de sangre (4,5 unidades) que los tratados con placebo (3,0 unidades).

En un estudio simple ciego, los pacientes fueron tratados con epoetina alfa 300 UI/kg o 600 UI/kg o con placebo por vía intravenosa una vez al día cada 3 ó 4 días durante 3 semanas (6 dosis en total). Los pacientes tratados con epoetina alfa fueron capaces además de hacer predonaciones de un número significativamente mayor de unidades de sangre (epoetina alfa 300 UI/kg = 4,4 unidades; epoetina alfa 600 UI/kg = 4,7 unidades) que los tratados con placebo (2,9 unidades).

El tratamiento con epoetina alfa redujo el riesgo de exposición a sangre alogénica en un 50% en comparación con los pacientes que no recibieron epoetina alfa.

Cirugía mayor ortopédica electiva

El efecto de epoetina alfa (300 UI/kg o 100 UI/kg) sobre la exposición a transfusiones de sangre alogénica se ha evaluado en un ensayo clínico doble ciego y controlado con placebo en pacientes adultos sin deficiencia de hierro programados para una operación de cirugía mayor ortopédica electiva de cadera o rodilla. Epoetina alfa se administró por vía subcutánea durante 10 días antes de la cirugía, el día de la cirugía y durante cuatro días después de la cirugía. Se estratificó a los pacientes en función de su hemoglobina basal (≤ 10 g/dl, >10 a ≤ 13 g/dl y >13 g/dl).

Epoetina alfa 300 UI/kg redujo de forma significativa el riesgo de transfusión alogénica en pacientes con una hemoglobina antes del tratamiento de >10 a ≤ 13 g/dl. El 16% de los pacientes tratados con epoetina alfa 300 UI/kg, el 23% de los tratados con epoetina alfa 100 UI/kg y el 45% de los tratados con placebo necesitaron una transfusión.

Un ensayo abierto de grupos paralelos en pacientes adultos sin deficiencia de hierro con una hemoglobina antes del tratamiento de ≥ 10 a ≤ 13 g/dl que estaban programados para cirugía ortopédica mayor de cadera o rodilla comparó epoetina alfa 300 UI/kg administrada por vía subcutánea a diario durante 10 días antes de la cirugía, el día de la cirugía y durante cuatro días después de la cirugía con epoetina alfa 600 UI/kg

administrada por vía subcutánea una vez a la semana durante 3 semanas antes de la cirugía y el día de la cirugía.

Desde antes del tratamiento hasta antes de la cirugía, el aumento medio de la hemoglobina en el grupo de 600 UI/kg a la semana (1,44 g/dl) fue el doble del observado en el grupo de 300 UI/kg a diario (0,73 g/dl). Los niveles medios de hemoglobina fueron similares en los dos grupos de tratamiento durante todo el periodo postoperatorio.

La respuesta eritropoyética observada en ambos grupos de tratamiento dio lugar a tasas de transfusión similares (16% en el grupo de 600 UI/kg a la semana y 20% en el grupo de 300 UI/kg a diario).

Tratamiento de pacientes adultos con SMD de riesgo bajo o riesgo intermedio-1

En un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se evaluó la eficacia y seguridad de epoetina alfa en pacientes adultos anémicos con SMD de bajo riesgo o riesgo intermedio-1.

Los pacientes fueron estratificados por sus niveles de eritropoyetina sérica (EPOs) y su estado anterior a la transfusión en el momento del cribado. Las principales características iniciales para la categoría de <200 mU/ml se muestran en la tabla inferior.

Características iniciales para pacientes con EPOs<200mU/ml en el momento del cribado

	Aleatorización	
	Epoetina alfa	Placebo
Total (N) ^b	85 ^a	45
Cribado EPOs <200 mU/ml (N)	71	39
Hemoglobina (g/l)		
N	71	39
Media	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Mediana	94,0	96,0
Rango	(71; 109)	(69; 105)
IC del 95% para la media	(90,1; 94,1)	(89,3; 94,9)
Antes de la transfusión		
N	71	39
Sí	31 (43,7%)	17 (43,6%)
≤ 2 Unidades de hematíes	16 (51,6%)	9 (52,9%)
>2 y ≤4 Unidades de hematíes	14 (45,2%)	8 (47,1%)
>4 Unidades de hematíes	1 (3,2%)	0
No	40 (56,3%)	22 (56,4%)

^a Un paciente no tenía datos de EPOs

^b en la categoría de ≥200 mU/ml había 13 pacientes en el grupo de epoetina alfa y 6 pacientes en el grupo de placebo

La respuesta eritroide fue definida de acuerdo a los criterios del Grupo de Trabajo Internacional (IWG) 2006 como un aumento de hemoglobina de ≥ 1,5 g/dl desde el nivel inicial o como una reducción de las unidades de hematíes transfundidas en número absoluto de al menos 4 unidades cada 8 semanas en comparación con las 8 semanas previas al nivel inicial, y una duración de la respuesta de al menos 8 semanas.

Durante las primeras 24 semanas del estudio, la respuesta eritroide fue demostrada en 27/85 (31,8%) de los pacientes en el grupo epoetina alfa en comparación con los 2/45 (4,4%) de los pacientes en el grupo

placebo ($p < 0,001$). Durante el cribado, todos los pacientes respondedores estaban en la categoría con EPOs < 200 mU/ml. En esta categoría, 20/40 (50%) de los pacientes sin transfusiones previas demostraron respuesta eritroide en las primeras 24 semanas, en comparación con 7/31 (22,6%) de los pacientes que habían recibido previamente alguna transfusión (dos pacientes que habían recibido previamente una transfusión alcanzaron la variable principal en base a la reducción en un número absoluto de unidades de hematíes transfundidas de al menos 4 unidades cada 8 semanas en comparación con las 8 semanas previas al nivel inicial).

La mediana del tiempo desde el nivel inicial hasta la primera transfusión fue más larga de forma estadísticamente significativa en el grupo de epoetina alfa en comparación con el grupo placebo (49 vs. 37 días: $p = 0,046$). Después de 4 semanas de tratamiento, el tiempo hasta la primera transfusión fue incrementado aún más en el grupo de epoetina alfa (142 vs. 50 días, $p = 0,007$). El porcentaje de pacientes que recibieron transfusión en el grupo de epoetina alfa disminuyó de 51,8% en las 8 semanas anteriores al nivel inicial hasta 24,7% entre las semanas 16 y 24, en comparación con el grupo placebo en el cual hubo un incremento en el número de transfusiones del 48,9% al 54,1% durante en el mismo período de tiempo.

Población pediátrica

Insuficiencia renal crónica

Epoetina alfa se evaluó en un estudio clínico abierto, no aleatorizado, con un intervalo de dosis abierto, de 52 semanas de duración en pacientes pediátricos con IRC sometidos a hemodiálisis. La mediana de edad de los pacientes incluidos en el estudio era de 11,6 años (intervalo de 0,5 a 20,1 años).

Epoetina alfa se administró en dosis de 75 UI/kg/semana por vía intravenosa en 2 ó 3 dosis divididas después de la diálisis, que se ajustaron a razón de 75 UI/kg/semana a intervalos de 4 semanas (hasta un máximo de 300 UI/kg/semana), para lograr un aumento de la hemoglobina de 1 g/dl/mes. El intervalo de concentración deseado de hemoglobina era de 9,6 a 11,2 g/dl. El 81% de los pacientes alcanzaron el objetivo de concentración de hemoglobina. La mediana del tiempo hasta el objetivo fue de 11 semanas y la mediana de la dosis cuando se alcanzó el objetivo fue de 150 UI/kg/semana. De los pacientes que alcanzaron el objetivo, el 90% lo hicieron con un régimen de administración de 3 veces a la semana.

Al cabo de 52 semanas, el 57% de los pacientes permanecían en el estudio y recibían una mediana de dosis de 200 UI/kg/semana.

Los datos clínicos para la administración subcutánea en niños son limitados. En 5 estudios abiertos, no controlados y de tamaño reducido (el rango del número de pacientes fue de 9-22, N total=72), epoetina alfa fue administrada de manera subcutánea en niños a dosis iniciales de 100 UI/kg/semana a 150 UI/kg/semana con la posibilidad de incrementar hasta 300 UI/kg/semana. En estos estudios, la mayoría fueron pacientes en pre-diálisis (N=44), 27 pacientes estaban en diálisis peritoneal y 2 en hemodiálisis con un rango de edad entre 4 meses y 17 años. En general, estos estudios tienen limitaciones metodológicas, pero el tratamiento se asoció positivamente con niveles de hemoglobina mayores. No se notificaron efectos adversos inesperados (ver sección 4.2).

Anemia inducida por quimioterapia

Epoetina alfa 600 UI/kg (administrada por vía intravenosa o subcutánea una vez a la semana) se evaluó en un estudio de 16 semanas aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y en otro estudio de 20 semanas, aleatorizado, controlado, abierto, en pacientes pediátricos con anemia debida al tratamiento con quimioterapia mielosupresora para el tratamiento de diversas neoplasias malignas no mieloides de la infancia.

En el estudio de 16 semanas (n=222), los pacientes tratados con epoetina alfa comparados con el grupo tratado con placebo no mostraron un efecto estadísticamente significativo en el Cuestionario de Calidad de Vida Pediátrica completado por el propio paciente o por los padres ni en la puntuación del Módulo de Cáncer (variable primaria de eficacia). Tampoco hubo diferencias significativas entre la proporción de

pacientes tratados con epoetina alfa que requirieron transfusiones de concentrados de glóbulos rojos comparado con el grupo tratado con placebo.

En el estudio de 20 semanas (n=225), no se observaron diferencias significativas en la variable primaria de eficacia, es decir, la proporción de pacientes que necesitaron una transfusión de glóbulos rojos después del día 28 (62% en el grupo tratado con epoetina alfa frente al 69% en el grupo con terapia estándar).

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la inyección subcutánea, los niveles séricos de epoetina alfa alcanzan un pico entre 12 y 18 horas después de la dosis. No hubo acumulación tras la administración de dosis múltiples de 600 UI/kg por vía subcutánea a la semana.

La biodisponibilidad absoluta de epoetina alfa inyectable por vía subcutánea es del 20% aproximadamente en sujetos sanos.

Distribución

El volumen de distribución medio fue de 49,3 ml/kg tras la administración de dosis intravenosas de 50 y 100 UI/kg en sujetos sanos. Después de la administración intravenosa de epoetina alfa en sujetos con insuficiencia renal crónica, el volumen de distribución osciló entre 57-107 ml/kg tras una única dosis (12 UI/kg) y 42-64 ml/kg tras dosis múltiples (48-192 UI/kg), respectivamente. Por tanto, el volumen de distribución es ligeramente mayor que en el espacio plasmático.

Eliminación

La semivida de epoetina alfa tras la administración intravenosa de dosis múltiples es de aproximadamente 4 horas en sujetos sanos. La semivida observada por vía subcutánea se estima en unas 24 horas en sujetos sanos.

El aclaramiento aparente (CL/F) medio con los regímenes de 150 UI/kg 3 veces a la semana y con 40.000 UI una vez a la semana en sujetos sanos fue de 31,2 y 12,6 ml/h/kg, respectivamente. El CL/F medio con los regímenes de 150 UI/kg 3 veces a la semana y 40.000 UI una vez a la semana en los sujetos con cáncer y anemia fue de 45,8 y 11,3 ml/h/kg, respectivamente. En la mayoría de los sujetos anémicos con cáncer que recibían quimioterapia cíclica, el CL/F fue menor tras la administración de dosis subcutáneas de 40.000 UI una vez a la semana y 150 UI/kg 3 veces a la semana en comparación con los valores obtenidos en sujetos sanos.

Linealidad/ No linealidad

En sujetos sanos, se observó un aumento dosis-proporcional de las concentraciones séricas de epoetina alfa tras la administración intravenosa de 150 y 300 UI/kg, 3 veces por semana. La administración subcutánea de dosis únicas de 300 a 2.400 UI/kg de epoetina alfa dio lugar a una relación lineal entre la C_{max} media y la dosis y entre el AUC media y la dosis. Se observó una relación inversa entre el aclaramiento aparente y la dosis en sujetos sanos.

En estudios realizados para una mayor investigación del intervalo de dosis (40.000 UI una vez a la semana y 80.000, 100.000 y 120.000 UI dos veces por semana), se observó una relación lineal pero no proporcional a la dosis entre la C_{max} media y la dosis, y entre el AUC media y la dosis en estado estacionario.

Datos de farmacocinética/ farmacodinamia(s)

Relaciones Farmacocinéticas/Farmacodinámicas

Epoetina alfa presenta un efecto dosis-relacionado en los parámetros hematológicos que es independiente de la vía de administración.

Población pediátrica

Se ha comunicado una semivida aproximada de 6,2 a 8,7 horas en sujetos pediátricos con insuficiencia renal crónica tras la administración intravenosa de dosis múltiples de epoetina alfa. El perfil farmacocinético de epoetina alfa en niños y adolescentes parece ser similar al de los adultos.

Los datos de farmacocinética en neonatos son limitados.

Un estudio con 7 neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer y 10 adultos sanos a los que se administró eritropoyetina intravenosa, sugirió que el volumen de distribución fue aproximadamente de 1,5 a 2 veces mayor en los neonatos prematuros que en los adultos sanos, y el aclaramiento fue aproximadamente 3 veces mayor en los neonatos prematuros que en los adultos sanos.

Insuficiencia renal

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la semivida de epoetina alfa administrada por vía intravenosa es algo más prolongada, de 5 horas aproximadamente, en comparación con sujetos sanos.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios toxicológicos de dosis repetidas en perros y ratas, aunque no en monos, la terapia con epoetina alfa se asoció con fibrosis sub-clínica de médula ósea. La fibrosis de médula ósea es una complicación conocida de la insuficiencia renal crónica en humanos, y puede estar relacionada con hiperparatiroidismo secundario o factores desconocidos. La incidencia de fibrosis de médula ósea no se vio aumentada en un estudio de pacientes en hemodiálisis que fueron tratados con epoetina alfa durante 3 años en comparación con un grupo control equiparable de pacientes en diálisis que no recibieron tratamiento con epoetina alfa.

Epoetina alfa no induce mutaciones génicas bacterianas (prueba de Ames), aberraciones cromosómicas en células de mamífero o micronúcleos de ratón, ni mutaciones génicas en el locus HGPRT.

No se han llevado a cabo estudios de carcinogénesis a largo plazo. En la bibliografía, existen informes contradictorios, basados en hallazgos *in vitro* de muestras de tumores humanos, que indican que las eritropoyetinas podrían actuar como proliferadores de tumores. Su importancia clínica es dudosa.

En cultivos celulares de células de médula ósea humana, epoetina alfa estimula la eritropoyesis de forma específica y no afecta a la leucopoyesis. No se pudieron detectar acciones citotóxicas de epoetina alfa en células de médula ósea.

En estudios realizados con animales se ha observado que epoetina alfa disminuye el peso fetal,

retrasa la osificación y aumenta la mortalidad fetal cuando se administra en dosis semanales aproximadamente 20 veces superiores a la dosis semanal recomendada en humanos. Se cree que estos cambios son secundarios con respecto a un menor aumento del peso corporal de la madre, y se desconoce su importancia para el ser humano con los niveles de dosis terapéuticos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Polisorbato 80
Glicina
Agua para preparaciones inyectables
Dihidrógeno fosfato de sodio monobásico dihidratado
Fosfato de sodio dibásico dihidratado
Cloruro de sodio

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3. Periodo de validez

18 meses.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Este intervalo de temperatura se debe de mantener de forma rigurosa hasta la administración al paciente. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz. No congelar ni agitar.

Para su uso ambulatorio, el medicamento se puede sacar fuera de la nevera, sin volver a meterlo, durante un periodo máximo de 3 días a temperatura no superior a 25°C. Si el medicamento no se ha utilizado al final de este periodo, se debe desechar.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

EPREX 2.000 UI/ml solución inyectable en jeringa precargada

0,5 ml (1.000 UI) de solución inyectable en una jeringa precargada (vidrio tipo I) con émbolo (tapón de caucho recubierto de Teflón) y aguja con un protector de la aguja (caucho con cubierta de polipropileno) y un dispositivo de protección de la aguja PROTECS™ (policarbonato) unido a la jeringa – tamaño de envase de 6.

EPREX 4.000 UI/ml solución inyectable en jeringa precargada

0,5 ml (2.000 UI) de solución inyectable en una jeringa precargada (vidrio tipo I) con émbolo (tapón de caucho recubierto de Teflón) y aguja con un protector de la aguja (caucho con cubierta de polipropileno) y un dispositivo de protección de la aguja PROTECS™ (policarbonato) unido a la jeringa – tamaño de envase de 6.

EPREX 10.000 UI/ml solución inyectable en jeringa precargada

0,3 ml (3.000 UI) de solución inyectable en una jeringa precargada (vidrio tipo I) con émbolo (tapón de caucho recubierto de Teflón) y aguja con un protector de la aguja (caucho con cubierta de polipropileno) y un dispositivo de protección de la aguja PROTECS™ (policarbonato) unido a la jeringa – tamaño de envase de 6.

0,4 ml (4.000 UI) de solución inyectable en una jeringa precargada (vidrio tipo I) con émbolo (tapón de caucho recubierto de Teflón) y aguja con un protector de la aguja (caucho con cubierta de polipropileno) y un dispositivo de protección de la aguja PROTECS™ (policarbonato) unido a la jeringa – tamaño de envase de 6.

0,5 ml (5.000 UI) de solución inyectable en una jeringa precargada (vidrio tipo I) con émbolo (tapón de caucho recubierto de Teflón) y aguja con un protector de la aguja (caucho con cubierta de polipropileno) y un dispositivo de protección de la aguja PROTECS™ (policarbonato) unido a la jeringa – tamaño de envase de 6.

0,6 ml (6.000 UI) de solución inyectable en una jeringa precargada (vidrio tipo I) con émbolo (tapón de caucho recubierto de Teflón) y aguja con un protector de la aguja (caucho con cubierta de polipropileno) y un dispositivo de protección de la aguja PROTECS™ (policarbonato) unido a la jeringa – tamaño de envase de 6.

0,8 ml (8.000 UI) de solución inyectable en una jeringa precargada (vidrio tipo I) con émbolo (tapón de caucho recubierto de Teflón) y aguja con un protector de la aguja (caucho con cubierta de polipropileno) y un dispositivo de protección de la aguja PROTECS™ (policarbonato) unido a la jeringa – tamaño de envase de 6.

1,0 ml (10.000 UI) de solución inyectable en una jeringa precargada (vidrio tipo I) con émbolo (tapón de caucho recubierto de Teflón) y aguja con un protector de la aguja (caucho con cubierta de polipropileno) y un dispositivo de protección de la aguja PROTECS™ (policarbonato) unido a la jeringa – tamaño de envase de 6.

EPREX 40.000 UI/ml solución inyectable en jeringa precargada

0,5 ml (20.000 UI) de solución inyectable en una jeringa precargada (vidrio tipo I) con émbolo (tapón de caucho recubierto de Teflón) y aguja con un protector de la aguja (caucho con cubierta de polipropileno) y un dispositivo de protección de la aguja PROTECS™ (policarbonato) unido a la jeringa – tamaños de envase de 1, 4 ó 6.

0,75 ml (30.000 UI) de solución inyectable en una jeringa precargada (vidrio tipo I) con émbolo (tapón de caucho recubierto de Teflón) y aguja con un protector de la aguja (caucho con cubierta de polipropileno) y un dispositivo de protección de la aguja PROTECS™ (policarbonato) unido a la jeringa – tamaños de envase de 1, 4 ó 6.

1,0 ml (40.000 UI) de solución inyectable en una jeringa precargada (vidrio tipo I) con émbolo (tapón de caucho recubierto de Teflón) y aguja con un protector de la aguja (caucho con cubierta de polipropileno) y un dispositivo de protección de la aguja PROTECS™ (policarbonato) unido a la jeringa – tamaños de envase de 1, 4 ó 6.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El producto no debe ser utilizado, y debe ser desechado:

- si el precinto está roto,
- si el líquido tiene color o se ven partículas flotando en él,
- si sabe o cree que puede haber sido congelado accidentalmente, o
- si se ha producido una avería en el frigorífico.

El producto es para un único uso. Tome una única dosis de EPREX de cada jeringa. En caso de que solo se necesite una dosis parcial de la jeringa, se debe retirar la tapa antes de presionar el émbolo hasta la marca

de graduación numerada deseada, para eliminar la solución que no se necesite antes de la inyección. Haga referencia a la sección 3. Como usar EPREX (*instrucciones para la autoinyección de EPREX*) del prospecto.

Las jeringas precargadas disponen de un dispositivo de protección de la aguja PROTECS™ que ayuda a prevenir pinchazos tras su utilización. El prospecto incluye instrucciones completas para la utilización y el manejo de las jeringas precargadas con el dispositivo de protección de la aguja PROTECS™.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

JANSSEN-CILAG, S.A.
Paseo de Las Doce Estrellas, 5-7
28042 Madrid

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EPREX 1.000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringas precargadas; Nº de Registro: 60.579
EPREX 2.000 UI/0,5 ml solución inyectable en jeringas precargadas; Nº de Registro: 60.580
EPREX 3.000 UI/0,3 ml solución inyectable en jeringas precargadas; Nº de Registro: 60.581
EPREX 4.000 UI/0,4 ml solución inyectable en jeringas precargadas; Nº de Registro: 60.582
EPREX 10.000 UI/1,0 ml solución inyectable en jeringas precargadas; Nº de Registro: 60.583
EPREX 40.000 UI/1,0 ml solución inyectable en jeringas precargadas; Nº de Registro: 67.861

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

Autorización de revalidación: 04 de agosto de 2008

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2019