



EPOGEN

ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE

Solución Inyectable

Industria Argentina - Venta bajo receta

FÓRMULA

Epogen 4000 UI/2 ml

Cada 2 ml de solución contiene: 4000 UI de Eritropoyetina humana recombinante. Excipientes: albúmina humana solución al 20%; fosfato disódico anhidro; fosfato monosódico anhidro; cloruro de sodio; hidróxido de sodio/HCl c.s.p. pH 7,2 y agua para inyectables, c.s.p. 2 ml.

Epogen 2000 UI/ml - 4000 UI/ml - 10000 UI/ml - 20000 UI/ml - 40000 UI/ml

Cada ml de solución contiene: 1000 UI, 2000 UI, 4000 UI, 10000 UI, 20000 UI ó 40000 UI de Eritropoyetina humana recombinante.

Excipientes: albúmina humana solución al 20%; fosfato disódico anhidro; fosfato monosódico anhidro; cloruro de sodio; hidróxido de sodio/HCl c.s.p. pH 7,2 y agua para inyectables, c.s.p. 1 ml.

Epogen 1000 UI/0,5 ml

Cada 0,5 ml de solución contiene: 1000 UI de Eritropoyetina humana recombinante. Excipientes: albúmina humana solución al 20%; fosfato disódico anhidro; fosfato monosódico anhidro; cloruro de sodio; hidróxido de sodio/HCl c.s.p. pH 7,2 y agua para inyectables, c.s.p. 0,5 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Estimulante de la eritropoyesis. Código ATC: B03X A01.

INDICACIONES

Tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica

Está indicado en pacientes tanto en aquéllos que están en diálisis como en los que no requieren diálisis, con el objetivo de elevar o mantener el nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. Sin embargo, los pacientes con anemia sintomática que no se encuentran bajo diálisis deberán tener una hemoglobina inferior a 10 g/dl para ser considerados aptos para el tratamiento con eritropoyetina. Los estimulantes de la eritropoyesis no están indicados en pacientes que requieren una corrección inmediata de la anemia severa.

Tratamiento de la anemia en pacientes infectados por HIV tratados con zidovudina

Está indicado para el tratamiento de la anemia asociada al tratamiento con zidovudina en pacientes infectados con el HIV, con el objetivo de elevar o mantener el nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. No está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes.

Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia

Está indicado para el tratamiento de la anemia sintomática en pacientes con neoplasias no mieloides y metastásicas en los cuales la misma es ocasionada por la administración de quimioterapia. Está indicado para reducir la necesidad de transfusiones en pacientes quienes están recibiendo quimioterapia concomitante durante un período mínimo de 2 meses. No está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes. Los estimulantes de la eritropoyesis no están indicados en pacientes que reciben tratamiento con productos hormonales, biológicos o radioterapia sin quimioterapia mielosupresora concomitante. No está indicado el uso de eritropoyetina en pacientes con tratamiento quimioterápico, en los cuales se prevea remisión completa, debido a que en este grupo de pacientes no se supera el balance beneficio/riesgo.

Reducción del número de transfusiones alógenicas en pacientes anémicos sometidos a cirugías programadas

Está indicado en pacientes anémicos (hemoglobina > 10 y ≤ 13 g/dl), con alto riesgo de presentar hemorragias perioperatorias, sometidos a cirugías programadas, no cardíacas, no vasculares, para reducir la necesidad de transfusiones sanguíneas alógenicas. Está indicado para pacientes con alto riesgo para transfusiones perioperatorias con probabilidad anticipada de pérdida de sangre significativa.

No está indicado para pacientes anémicos quienes serán donantes autólogos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Eritropoyetina es una hormona glucoproteica que estimula la eritropoyesis. Es obtenida de células de mamíferos en las que se ha insertado el código genético de la Eritropoyetina humana.

Estimula la división y diferenciación de células progenitoras en la médula ósea con los mismos efectos biológicos que la eritropoyetina endógena. Se demostró que la eritropoyetina alfa estimula la eritropoyesis en pacientes con IRC, tanto en los que necesitan diálisis como en los que no. La primera respuesta que se observa a la dosis de 3 veces por semana, es un aumento



del valor de reticulocitos a los 10 días, seguido por aumentos en los valores de glóbulos rojos, hemoglobina y hematocrito a las 2 semamas.

En algunos pacientes puede observarse este efecto al cabo de 6 semanas. Afectan la tasa y alcance de respuesta, la existencia de reservas ferrosas, valores iniciales de hematocrito y presencia de dificultades clínicas concurrentes.

La respuesta a eritropoyetina alfa en pacientes con HIV depende del nivel de eritropoyetina sérica endógena existente con anterioridad al tratamiento. Aquellos cuyos niveles son ≤ 500 mUnidades/ml y son tratados con zido-vudina en dosis de ≤ 4200 mg/semana pueden responder al tratamiento con eritropoyetina alfa; no así otros pacientes con niveles > 500 mUnidades/ml.

Dentro de una serie de 4 estudios clínicos realizados en 255 pacientes con HIV, 60% a 80% de los tratados con zidovudina presentaron niveles séricos de eritropoyetina ≤ 500 mUnidades/ml. La respuesta a eritropoyetina alfa en estos pacientes se manifestó a través de menor necesidad de transfusiones y aumento de hematocrito.

Se realizó una serie de estudios clínicos en 131 pacientes anémicos cancerosos a quienes se les suministró eritropoyetina alfa y que ya se encontraban realizando quimioterapia con o sin cisplatino cíclico. Los niveles iniciales de eritropoyetina sérica endógena variaron entre los pacientes, aproximadamente 75% (n=83/110) presentó niveles ≥ 132 mUnidades/ml y 4% (n=4/110) presentó niveles > 500 mUnidades/ml. En general, en los pacientes con niveles iniciales menores, la respuesta a eritropoyetina alfa fue más fuerte que en aquellos con niveles más altos. Aunque no se puede establecer un valor fijo, éste no se recomienda en casos de marcados niveles altos de eritropoyetina sérica (por ejemplo, > 200 mUnidades/ml).

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

La Eritropoyetina es una glucoproteína que estimula la formación de hematíes a partir de precursores del compartimento de células originadas en la médula ósea; actúa a este nivel como hormona de diferenciación y factor que estimula las mitosis.

La fracción proteica representa aproximadamente el 58% de la molécula y está constituida por 165 aminoácidos. Las cuatro cadenas glucídicas están ligadas a la proteína por tres uniones N-glicosídicas y una O-glicosídica. La eritropoyetina alfa obtenida por carácter genérico está glicosilada.

Su composición en aminoácidos e hidratos de carbono es idéntica a la eritropoyetina endógena humana apartada de la orina en pacientes anémicos. La eritropoyetina alfa es altamente purificada de acuerdo a los métodos de punta actuales.

No se detecta ningún residuo de la línea celular empleada en su producción, especialmente en concentraciones de principio activo utilizadas en el hombre. La eficacia biológica de la eritropoyetina alfa se demostró gracias a los diferentes modelos "in vivo" en el animal (ratas normales y anémicas, ratones con poliglobulia). Luego de la administración de eritropoyetina alfa, el recuento eritrocitario, la proporción de hemoglobina y la cantidad de reticulocitos aumentan, así como la proporción de incorporación de Fe 59.

Después de la incubación de células nucleadas eritroideas esplénicas "in vitro" con la Eritropoyetina alfa (cultivo de células esplénicas de ratón), se observó un aumento de la incorporación de timidina ³H.

Gracias al cultivo de células de la médula espinal humana, se demostró que la eritropoyetina alfa estimula especialmente la eritropoyesis sin producir efectos sobre la leucopoyesis.

No se detectaron acciones citotóxicas de eritropoyetina alfa en células de médula ósea humana. Hasta el momento, no se verificó la formación de anticuerpos anti-eritropoyetina alfa en el hombre.

FARMACOCINÉTICA

Vía intravenosa

En pacientes adultos y pediátricos la administración intravenosa de eritropoyetina alfa demostró que la eritropoyetina plasmática se elimina en un período de 4 a 13 horas.

La vida media es un 20% mayor en pacientes con IRC que en personas sanas.

Vía subcutánea

Los picos plasmáticos tras la administración subcutánea se alcanzan dentro de las 5 a 24 horas.

En pacientes dializados con niveles de creatinina sérica mayores a 3, la vida media es similar a aquella en pacientes no dializados.

La información farmacocinética no muestra diferencia aparente en la vida media de la eritropoyetina alfa en pacientes mayores o menores de 65 años.

El perfil farmacocinético en niños y adolescentes puede ser similar al de los adultos. Existen pocos datos en recién nacidos. Un estudio reciente mostró que el volumen de distribución fue de aproximadamente 1,5 a 2 veces más alto en los neonatos prematuros, y la eliminación resultó 3 veces mayor en estos últimos.

No se han estudiado las propiedades farmacocinéticas en pacientes con HIV.

POSOLÓGIA / DOSIFICACIÓN / MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Pacientes con insuficiencia renal crónica

Puede administrarse tanto por vía SC como por vía IV indistintamente. Como dosis inicial en adultos, se recomienda 50 a 100 unidades/kg tvs. En niños, se recomienda una dosis inicial de 50 unidades/kg tvs. A medida que el nivel de hemoglobina alcanza 12 g/dl o aumenta por encima de 1g/dl, la dosis debe reducirse durante un período de 2 semanas.



La dosis debe individualizarse a los efectos de mantener el nivel de hemoglobina dentro del rango sugerido. Este rango puede ampliarse según criterio del médico para lograr el máximo de beneficio para el paciente.

Se recomienda la vía IV en forma de bolo intravenoso tvs en pacientes hemodializados.

El uso de EPOGEN / ERITROPOYETINA es independiente del tratamiento con diálisis pero puede administrarse al final de la sesión a través del mismo acceso venoso evitando así la necesidad de nuevos accesos. Si el médico considera apto al paciente, éste puede autosuministrarse la dosis correspondiente sin asistencia médica o de otro tipo.

Durante todo el tratamiento deben controlarse periódicamente los parámetros hematológicos.

Dosis inicial Adultos	50 a 100 unidades/kg tvs; IV o SC
Dosis inicial Niños	50 unidades/kg tvs; IV o SC
Reducir dosis si:	1. Hgb llega a 12 g/dl o, 2. Hgb aumenta >1 g/dl durante dos semanas
Aumentar dosis si:	Hgb no aumenta en 2 g/dl si después de 4 semanas de tratamiento se encuentra por debajo del nivel sugerido
Dosis de mantenimiento:	Ajustar en forma individual
Rango de Hgb:	10 g/dl a 12 g/dl

Antes y durante el tratamiento, deben evaluarse las reservas de hierro y la saturación de transferrina y ferritina sérica.

La saturación de transferrina debe ser de al menos 20% y los valores de ferritina de 100 ng/ml.

En la práctica, los pacientes necesitan un suplemento de hierro ya sea para aumentar o para mantener los niveles de saturación de transferrina necesarios para sostener en forma adecuada la eritropoyesis estimulada por la eritropoyetina alfa.

Ajuste de dosis: cada paciente debe ajustar su dosis hasta lograr y mantener un valor de hemoglobina que no supere 12 g/dl.

El aumento en las dosis debe realizarse con una frecuencia no menor a un mes. Si la hemoglobina va en aumento y llega a los 12 g/dl, debe reducirse la dosis en un 25%. Si hecho esto, la hemoglobina continúa aumentando, debe suspenderse el suministro en forma temporaria hasta que el nivel comience a disminuir, momento en el cual debe retomarse el tratamiento con una dosis reducida al 25% respecto de la anterior. También debe reducirse la dosis en un 25% toda vez que la hemoglobina aumente por más de 1 g/dl en un período de 2 semanas.

Si el aumento de hemoglobina es menor de 1 g/dl por más de 4 semanas y las reservas de hierro son adecuadas, la dosis de EPOGEN / ERITROPOYETINA puede aumentarse en un 25% respecto de la anterior. Pueden volver a efectuarse otros aumentos cada 4 semanas hasta alcanzar el nivel de hemoglobina deseado.

La dosis de mantenimiento debe establecerse para cada paciente dializado. En estudios multicéntricos de fase 3 realizados en Estados Unidos, la dosis media de mantenimiento fue de 75 unidades/kg tvs, dentro de un rango de 12,5 a 525 unidades/kg tvs. Casi 10% de los pacientes necesitaron una dosis de 25 unidades/kg o menos y aproximadamente otro 10% necesitó una dosis superior a 200 unidades/kg tvs para mantener el hematocrito dentro del rango sugerido.

En pacientes pediátricos en hemodiálisis y en pacientes con diálisis peritoneal, la dosis media de mantenimiento fue de 167 unidades/kg/semana (49 a 447 unidades/kg por semana) y 76 unidades/kg por semana (24 a 323 unidades/kg/semana) suministrada en dosis divididas (tvs o dvs) respectivamente hasta lograr el rango deseado de 30% a 36%.

En pacientes adultos con IRC no dializados la dosis de mantenimiento debe también establecerse en forma individual. Dosis de EPOGEN / ERITROPOYETINA de 75 a 150 unidades/kg/semana mantuvieron el hematocrito en 36% a 38% por períodos de hasta 6 meses.

Si el paciente no responde o logra mantener una respuesta al medicamento, deben evaluarse las causas (ver "Advertencias").

Pacientes con HIV tratados con zidovudina

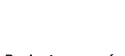
Previo a iniciar el tratamiento con EPOGEN / ERITROPOYETINA, se recomienda determinar el nivel sérico de eritropoyetina endógena.

Quienes presentan niveles séricos de eritropoyetina endógena > 500 mUnidades/ml es poco probable que respondan al tratamiento.

En adultos con niveles séricos de eritropoyetina ≤ 500 mUnidades/ml que reciben dosis de zidovudina ≤ 4200 mg/semana, se recomienda una dosis inicial de EPOGEN / ERITROPOYETINA de 100 unidades/kg en forma IV ó SC tvs durante 8 semanas (ver "Uso Pediátrico").

En la etapa de ajuste de dosis, debe controlarse el nivel de hemoglobina semanalmente. Si al cabo de 8 semanas la respuesta no es satisfactoria (disminución de transfusiones o aumento de hemoglobina), la dosis de Eritropoyetina recombinante humana puede aumentarse en 50 ó 100 unidades/kg tvs. Si el paciente no ha respondido en forma satisfactoria a una dosis de 300 unidades/kg tvs, es probable que no responda a dosis más elevadas.

Una vez alcanzada la respuesta deseada, la dosis se debe ajustar para mantener la respuesta en base a la variación de dosis de zidovudina y a la presencia de infecciones intercurrentes o inflamaciones. Toda vez que el nivel de hemoglobina sobrepase 13 g/dl, debe suspenderse la eritropoyetina hasta que baje a 12 g/dl. Al retomar el tratamiento, la dosis se reduce en un 25% y luego se ajusta para mantener el nivel deseado de hemoglobina.



Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia

La dosis inicial recomendada en adultos es 150 unidades/kg administradas por vía subcutánea tvs ó 40.000 unidades vía intravenosa una vez por semana. Se recomienda la vía IV en pacientes pediátricos.

Dosis de tvs

Dosis inicial Adultos	150 unidades/kg SC TVS
Reducir dosis en 25% cuando:	1. Hgb está por alcanzar 12 g/dl o 2. aumento > 1 g/dl durante un período de 2 semanas
Suspender dosis en caso de:	Hgb por encima de 13 g/dl, hasta que baje a 12 g/dl y reiniciar con una dosis reducida en 25% respecto de la anterior
Aumentar dosis a 300 unidades/kg tvs en caso de:	Respuesta no satisfactoria (sin reducción de necesidad de transfusiones o aumento en la hemoglobina) después de 8 semanas
Rango sugerido de Hgb:	10 g/dl a 12 g/dl

Dosis semanal

Dosis inicial Adultos Niños	40.000 unidades SC 600 unidades/kg IV (máximo 40.000 unidades)
Reducir dosis en 25% cuando:	Hgb por encima de 12 g/dl o aumento > 1 g/dl durante un período de 2 semanas
Suspender dosis en caso de:	Hgb por encima de 13 g/dl, hasta que baje a 12 g/dl y reiniciar con una dosis reducida en 25% respecto de la anterior
Aumentar dosis en caso de :	Respuesta no satisfactoria (sin aumento de hemoglobina ≥ 1 g/dl luego de 4 semanas de tratamiento sin necesidad de transfusión) a: Adultos: 60.000 unidades SC semanales Niños: 900 unidades/kg IV (máximo 60.000 unidades)
Rango sugerido de Hgb:	10 g/dl a 12 g/dl

Pacientes quirúrgicos

Antes de iniciar el tratamiento el nivel de hemoglobina debe ser >10 y ≤ 13 g/dl. Dosis recomendada: 300 unidades/kg/día vía SC, 10 días previos a la cirugía,el día de la cirugía y los 4 siguientes.

También se puede optar por suministrar 600 unidades/kg vía SC una vez a la semana 21, 14 y 7 días antes de la cirugía, además de una cuarta dosis el día de la cirugía.

Se debe acompañar con un suplemento ferroso adecuado.

Modo de administración

- Como en todo producto inyectable, verificar que no haya partículas en suspensión ni cambio de coloración.

- Administración por vía subcutánea: no debe excederse un volumen máximo de 1 ml por sitio de inyección. En caso de que el volumen sea más importante utilizar más de un sitio de inyección. Las inyecciones se dan alternativamente en los miembros y la pared abdominal anterior.

- Administración por vía intravenosa: la aplicación debe demorar de 1 a 5 minutos al menos según la dosis total. En pacientes en hemodiálisis, la inyección deberá darse luego de la diálisis en la aguja de la fistula, y seguida de un lavado de la misma con 10 ml de solución isotónica para asegurar el correcto pasaje del producto a la circulación.

Una inyección muy lenta, en 5 minutos, puede ser preferible en los pacientes que registran síntomas pseudo gripales

- No debe administrarse en infusión intravenosa, ni en combinación con otros medicamentos.

CONTRAINDICACIONES

Este medicamento está contraindicado:

- En hipertensión no controlada.
- En hipersensibilidad conocida a productos derivados de células de mamíferos.
- Sensibilidad conocida a la albúmina.

ADVERTENCIAS

Adultos

Trombosis y aumento de mortalidad

Los beneficios del tratamiento con la eritropoyetina alfa, deben evaluarse en función de los riesgos potenciales relacionados.