
Recormon[®]



Epoetina beta

30 000 UI/0.6 mL - Solución inyectable

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Grupo farmacológico/Terapéutico

Antianémico

1.2 Forma farmacéutica

Solución inyectable

1.3 Vía de administración

Subcutánea o intravenosa

1.4 Composición cualitativa y cuantitativa

Una jeringa precargada con 0,6 ml de solución para inyección contiene 30000 unidades internacionales (UI) correspondientes a 250 microgramos de epoetina beta* (eritropoyetina recombinante humana).

Un ml de solución para inyección contiene 50000 UI de epoetina beta.

* producida en células de ovarios de hámster chino (CHO) mediante tecnología de ADN recombinante.

Excipientes con efecto conocido:

Fenilalanina (hasta 0,3 mg/jeringa).

Sodio (menos de 1 mmol/jeringa)

Para consultar la lista completa de excipientes véase la sección 4.1.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Recormon está indicado para:

- Tratamiento de la anemia sintomática asociada a la insuficiencia renal crónica (IRC) en pacientes adultos y pediátricos.
- Prevención de la anemia en prematuros con un peso corporal al nacer de 750 a 1500 g y una edad gestacional de menos de 34 semanas.
- Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes adultos con neoplasias no mieloides tratados con quimioterapia.
- Aumentar el rendimiento de la sangre autóloga de pacientes incluidos en un programa de predonación.

Debe sopesarse su uso en esta indicación frente al riesgo aumentado de episodios tromboembólicos que han sido notificados. Sólo debe administrarse el tratamiento a pacientes con anemia moderada (Hemoglobina [Hb] 10 - 13 g/dl [6,21 - 8,07 mmol/l], sin deficiencia de hierro) si no se dispone de procedimientos para conservar la sangre o si éstos son insuficientes cuando la cirugía mayor electiva programada requiera un gran volumen de sangre (4 o más unidades de sangre en mujeres o 5 o más unidades en hombres). Véase la sección 3.1.

2.2 Posología y forma de administración

La terapia con Recormon debe iniciarse por médicos con experiencia en las indicaciones arriba mencionadas. Como se han observado reacciones anafilácticas en algunos casos aislados, se recomienda administrar la primera dosis bajo control médico.

Posología

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

Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el sexo, y el grado de anemia. Por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y el estado de cada paciente. Recormon se puede administrar tanto por vía subcutánea como intravenosa con el fin de aumentar la concentración de hemoglobina hasta un nivel no superior a 12 g/dl (7,45 mmol/l). En pacientes que no están sometidos a hemodiálisis es preferible utilizar la vía subcutánea para evitar la punción de venas periféricas. En caso de administración intravenosa, la solución debe ser inyectada a lo largo de unos 2 minutos, p.ej. en pacientes en hemodiálisis por vía de la fístula arteriovenosa al final de la diálisis.

Debido a la variabilidad intraindividual de los pacientes, en ciertas ocasiones se pueden observar valores individuales de hemoglobina superiores o inferiores a los niveles deseados. La variabilidad en los niveles de hemoglobina se debe controlar mediante ajuste de la dosis con el objeto de mantener los valores de hemoglobina dentro del intervalo entre 10 g/dl (6,21 mmol/l) y 12 g/dl (7,45 mmol/l). Se debe evitar un nivel de hemoglobina de forma continuada por encima de 12 g/dl (7,45 mmol/l); más adelante se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando los valores de hemoglobina sean superiores a 12 g/dl (7,45 mmol/l).

Debe evitarse un aumento de hemoglobina superior a 2 g/dl (1,25 mmol/l) durante un periodo de cuatro semanas. Si esto ocurre, se debe hacer un ajuste adecuado de la dosis según las instrucciones incluidas en esta misma sección. Si la tasa de aumento de hemoglobina es mayor de 2 g/dl (1,25 mmol/l) en un mes o si el nivel de hemoglobina está aumentando y se acerca a 12 g/dl (7,45 mmol/l), debe reducirse la dosis en aproximadamente un 25%. Si el nivel de hemoglobina sigue aumentando, se debe interrumpir el tratamiento hasta que el nivel de hemoglobina empiece a disminuir, momento en el que se podrá reiniciar el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25 % inferior a la dosis administrada previamente.

Se debe monitorizar adecuadamente a los pacientes para garantizar que se utiliza la dosis eficaz más baja autorizada de Recormon que permita un control adecuado de los síntomas de la anemia al tiempo que se mantiene una concentración de hemoglobina inferior o igual a 12 g/dl (7,45 mmol/l).

Se debe tener precaución al aumentar de forma escalonada las dosis de Recormon en pacientes con insuficiencia renal crónica. En los pacientes con una respuesta deficiente de la hemoglobina a Recormon, se deben considerar explicaciones alternativas para la respuesta deficiente (véase las secciones 2.4 y 3.1).

En presencia de hipertensión o de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares o vasculares periféricas, se debe determinar de modo individual el incremento semanal y el valor objetivo de la hemoglobina teniendo en cuenta el cuadro clínico.

El tratamiento con Recormon se divide en dos fases:

1. Fase de corrección

- Administración subcutánea:
La dosis inicial es 3 x 20 UI/kg por semana. La dosis puede incrementarse cada 4 semanas en 3 x 20 UI/kg y semana si el aumento de la hemoglobina no ha sido adecuado (< 0,25 g/dl por semana).

La dosis semanal puede dividirse en dosis diarias.

- **Administración intravenosa:**

La dosis inicial es 3 x 40 UI/kg por semana, y puede aumentarse al cabo de 4 semanas a 80 UI/kg -tres veces por semana- y si son necesarios incrementos ulteriores serán de 20 UI/kg tres veces por semana, con intervalos mensuales.

Por ambas vías de administración, la dosis máxima no debe superar 720 UI/kg por semana.

2. Fase de mantenimiento

Para mantener el nivel de hemoglobina entre 10 y 12 g/dl, la dosis es inicialmente reducida a la mitad de la cantidad previamente administrada. Posteriormente, se ajustará la dosis individualmente para el paciente a intervalos de una o dos semanas (dosis de mantenimiento).

En caso de administración subcutánea, la dosis semanal puede administrarse en una inyección única o fraccionada en tres o siete inyecciones **por semana**. Los pacientes que permanezcan estables en el régimen de una dosis única semanal pueden pasar a una administración única cada dos semanas. En este caso, puede ser necesario un aumento de la dosis.

Los resultados de los estudios clínicos en niños han revelado que, en general, a menor edad, se necesita mayor dosis de Recormon. No obstante, hay que seguir el programa posológico recomendado ya que no puede predecirse la respuesta individual.

El tratamiento con Recormon es normalmente crónico. Sin embargo, en caso necesario puede interrumpirse en cualquier momento. Los datos sobre la pauta posológica de una vez a la semana se han obtenido de estudios clínicos con una duración de tratamiento de 24 semanas.

Prevención de anemia en prematuros

La solución se administra por vía subcutánea a una dosis de 3 x 250 UI/kg de peso corporal. **por semana**. Es probable que los niños que ya hayan recibido una transfusión previa cuando se inicie el tratamiento con Recormon no se beneficien tanto como los prematuros no transfundidos. La duración de tratamiento recomendada es de 6 semanas.

Tratamiento de anemia sintomática inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer

Se debe administrar Recormon por vía subcutánea a pacientes con anemia (por ejemplo, si la concentración de hemoglobina es menor o igual a 10 g/dl [6,21 mmol/l]). Los síntomas de la anemia y sus secuelas pueden variar en función de la edad, el sexo, y el grado de anemia. Por ello es necesario que el médico realice un seguimiento de la evolución clínica y el estado de cada paciente.

La dosis semanal puede administrarse como una inyección por semana o en dosis divididas entre 3 y 7 veces por semana.

La dosis inicial recomendada es de 30000 UI por semana (que corresponde aproximadamente a 450 UI/kg de peso corporal por semana, en base al peso medio del paciente).

Debido a la variabilidad intraindividual de los pacientes, en ciertas ocasiones es posible llegar a observar en un paciente valores de hemoglobina superiores o inferiores a los esperados. La variabilidad de la hemoglobina se deberá manejar ajustando la dosis para mantener los valores de la hemoglobina dentro del intervalo de 10 g/dl (6,21 mmol/l) y 12 g/dl (7,45 mmol/l). Deben evitarse concentraciones sostenidas de hemoglobina superiores a 12 g/dl (7,45 mmol/l); más adelante se proporcionan instrucciones para ajustar adecuadamente la dosis cuando se observen valores de hemoglobina superiores a los 12 g/dl (7,45 mmol/l).

Si a las 4 semanas de tratamiento el valor de hemoglobina aumenta hasta al menos 1 g/dl (0,62 mmol/l), se debe continuar con la dosis que en ese momento se esté administrando. Si los valores de hemoglobina no han aumentado al menos 1 g/dl (0,62 mmol/l), se debe considerar duplicar la dosis semanal. Si a las 8 semanas de tratamiento el valor de hemoglobina no aumenta hasta al menos 1 g/dl (0,62 mmol/l), es improbable que se produzca respuesta y, por consiguiente, el tratamiento debe ser interrumpido.

El tratamiento debe continuar durante las 4 semanas posteriores al final de la quimioterapia.

La dosis máxima no debe exceder de 60000 UI por semana.

Una vez se ha alcanzado el objetivo terapéutico del paciente, la dosis debe reducirse del 25 al 50 % con el fin de mantener el valor de hemoglobina. Debe realizarse el ajuste posológico adecuado.

Si el nivel de hemoglobina excede los 12 g/dl (7,45 mmol/l) se debe reducir la dosis entre un 25 y un 50 % aproximadamente. Si el nivel de hemoglobina excede de 13 g/dl (8,1 mmol), se debe interrumpir temporalmente el tratamiento con Recormon. El tratamiento debe reiniciarse con una dosis aproximadamente un 25 % inferior a la dosis previamente administrada después de que los niveles de hemoglobina desciendan hasta un valor menor o igual a 12 g/dl (7,45 mmol/l) o por debajo.

Si al cabo de 4 semanas el incremento de hemoglobina es superior a 2 g/dl (1,3 mmol/l), la dosis debe reducirse entre un 25 y un 50 %.

Se debe monitorizar adecuadamente a los pacientes para garantizar que se utiliza la dosis más baja autorizada de Recormon que permita un control adecuado de los síntomas de la anemia.

Tratamiento para incrementar el rendimiento de la sangre autóloga donada

La solución puede administrarse por vía intravenosa, en unos 2 minutos, o subcutáneamente.

Recormon se administra dos veces por semana durante 4 semanas. En aquellas ocasiones en que el hematocrito del paciente permite la donación de sangre, es decir el hematocrito es ≥ 33 %, Recormon se administra al final de la donación de sangre.

Durante la totalidad del período de tratamiento no debe excederse un hematocrito del 48 %.

La dosis debe ser determinada por el equipo quirúrgico, individualmente para cada paciente, en función de la cantidad de sangre pre-donada necesaria y de la reserva endógena de eritrocitos:

1. La cantidad de sangre pre-donada necesaria dependerá de la pérdida prevista de sangre, de los medios de conservación empleados y del estado físico del paciente.
Este volumen debe ser equivalente a la cantidad de sangre que se considera necesaria para evitar transfusiones de sangre homóloga.
La cantidad de sangre pre-donada necesaria se expresa en unidades en las cuales una unidad de nomograma es equivalente a 180 ml de glóbulos rojos.
2. La capacidad de donar sangre depende predominantemente del volumen sanguíneo del paciente y del hematocrito basal. Ambas variables determinan la reserva endógena de eritrocitos, que puede ser calculada conforme a la fórmula siguiente:

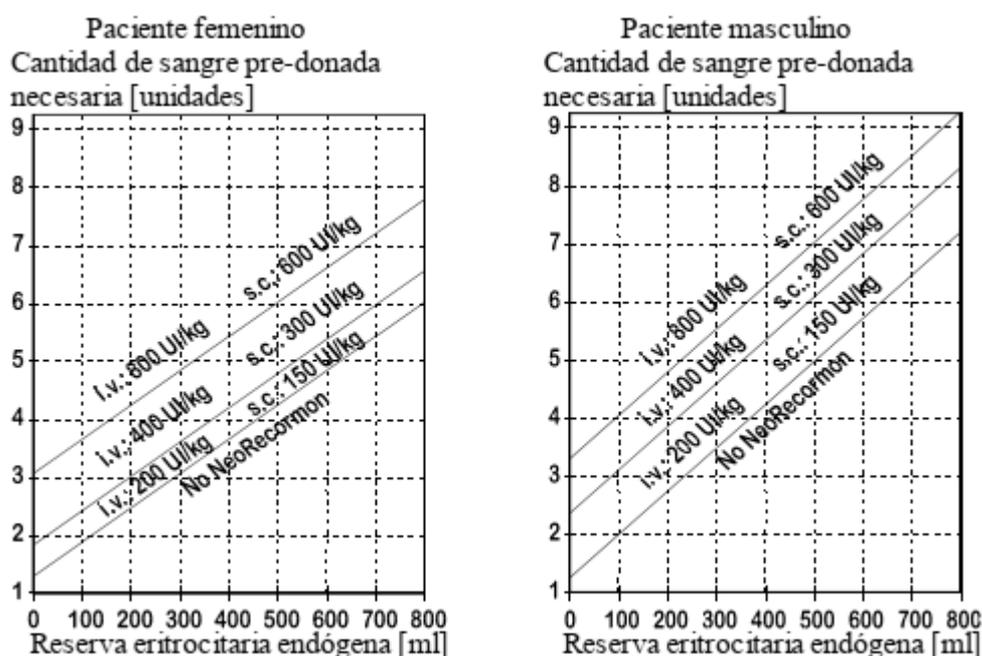
Reserva endógena de eritrocitos = volumen sanguíneo (ml) x (hematocrito - 33)/ 100

Mujeres: volumen sanguíneo (ml) = 41 (ml/kg) x peso corporal (kg) + 1200 (ml)

Hombres: volumen sanguíneo (ml) = 44 (ml/kg) x peso corporal (kg) + 1600 (ml)

(Peso corporal: ≥ 45 kg)

La indicación para un tratamiento con Recormon, y en su caso, la dosis individual debe ser determinada a partir de la cantidad de sangre pre-donada necesaria y de la reserva endógena de eritrocitos según las gráficas siguientes:



La dosis única así determinada debe administrarse dos veces por semana a lo largo de 4 semanas. La dosis máxima no debe sobrepasar 1600 UI/kg peso corporal por semana en administración intravenosa o 1200 UI/kg por semana en administración subcutánea.

Forma de administración

La jeringa precargada de Recormon está lista para su uso. Sólo se pueden inyectar soluciones claras o ligeramente opalescentes, incoloras y prácticamente libres de partículas visibles. Recormon en jeringa precargada es un producto estéril, pero sin conservantes. Bajo ninguna circunstancia debe administrarse más de una dosis por jeringa; el medicamento es solo para uso individual.

2.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 4.1.

Hipertensión mal controlada.

En la indicación para “Aumentar el rendimiento de sangre autóloga”: infarto de miocardio o accidente cerebrovascular en el mes anterior al tratamiento, angina de pecho inestable, riesgo aumentado de trombosis venosa profunda, como por ejemplo en aquellos con historial de enfermedad tromboembólica venosa.

2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Recormon debe usarse con cautela en presencia de anemia refractaria con exceso de blastos en transformación, epilepsia, trombocitosis e insuficiencia hepática crónica. Y deben excluirse las deficiencias de ácido fólico y vitamina B₁₂ pues reducen la eficacia de Recormon.

Se debe tener precaución al aumentar de forma escalonada las dosis de Recormon en pacientes con insuficiencia renal crónica, ya que las dosis acumuladas altas de epoetina pueden asociarse a un mayor riesgo de mortalidad, y de acontecimientos cardiovasculares y cerebrovasculares graves. En pacientes con una respuesta deficiente de la hemoglobina a epoetinas, se deben considerar explicaciones alternativas para la respuesta deficiente (véase las secciones 2.2 y 3.1).

Para garantizar una eritropoyesis eficaz, se debe evaluar el nivel de hierro en todos los pacientes antes y durante el tratamiento, y puede ser necesario un tratamiento suplementario con hierro administrado de acuerdo con las guías terapéuticas.

La sobrecarga grave de aluminio debido al tratamiento de la insuficiencia renal puede comprometer la eficacia de Recormon.

La indicación de tratamiento con Recormon en enfermos nefroscleróticos aún no sometidos a diálisis debe definirse individualmente, ya que la posible aceleración de la insuficiencia renal no puede descartarse con certeza.

Aplasia pura de células rojas (APCR)

Se han notificado casos de APCR causada por anticuerpos neutralizantes antieritropoyetina, asociados a tratamientos con eritropoyetinas, incluido Recormon. Estos anticuerpos han presentado reacción cruzada con todas las proteínas eritropoyéticas, por lo que los pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado la presencia de anticuerpos neutralizantes contra eritropoyetina no deben ser tratados con Recormon (véase la sección 2.8).

APCR en pacientes con hepatitis C

Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con epoetina, y realizar ensayos de anticuerpos anti-eritropoyetina si se produce una disminución paradójica de la hemoglobina y se desarrolla anemia severa asociada con bajos recuentos de reticulocitos. En pacientes con hepatitis C tratados con interferón y ribavirina se han notificados casos cuando las epoetinas se han utilizado concomitantemente. Las epoetinas no están aprobadas en el tratamiento de la anemia asociada a la hepatitis C.

Monitorización de la presión arterial

Puede aparecer un aumento de la presión arterial o un agravamiento de la hipertensión ya existente, especialmente en los casos en los que el hematocrito aumenta rápidamente. Estos incrementos en la presión arterial pueden ser tratados con medicamentos. Si no pueden ser controlados con medicación se recomienda interrumpir transitoriamente la terapia con Recormon. En particular al principio de la terapia se recomienda la monitorización regular de la presión arterial; también durante la diálisis. Pueden producirse crisis hipertensivas con síntomas de encefalopatías y que requieren atención médica inmediata y cuidados médicos intensivos. Debe prestarse especial atención a las cefaleas súbitas lacerantes hemicraneales como posible signo de advertencia.

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 (Véase la sección 2.8). 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 vigilarles estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe retirar inmediatamente Recormon y considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha presentado una reacción cutánea grave como SSJ o NET debido al uso de Recormon, el tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs) no debe reanudarse nunca más en ese paciente.

Insuficiencia renal crónica

En pacientes con insuficiencia renal crónica, puede sobrevenir un aumento dosis-dependiente moderado en la cifra plaquetaria dentro del margen normal durante el tratamiento con Recormon, especialmente después de la administración intravenosa. La regresión tiene lugar en el curso de la prosecución de la terapia. Se recomienda el control regular de la cifra de plaquetas durante las 8 primeras semanas de tratamiento.

Concentración de hemoglobina

En pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina en la fase de mantenimiento no debe exceder el límite superior del rango recomendado en la sección 2.2. En ensayos clínicos se observó un aumento del riesgo de fallecimiento y de acontecimientos cardiovasculares graves o acontecimientos cerebrovasculares incluido el infarto, cuando se administraron AEEs con el fin de alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 12 g/dl (7,45 mmol/l).

En ensayos clínicos controlados no se han observado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando se aumentaba la concentración de hemoglobina por encima del nivel necesario para controlar los síntomas de anemia y evitar las transfusiones sanguíneas.

En niños prematuros puede producirse un ligero aumento de la cifra plaquetaria, en especial hasta el día 12 – 14 de vida, por lo tanto, las plaquetas deben controlarse regularmente.

Efectos sobre el crecimiento tumoral

Las epoetinas son factores de crecimiento que estimulan de forma primaria la producción de glóbulos rojos. Los receptores de epoetina pueden expresarse sobre la superficie de una variedad de células tumorales. Como sucede con todos los factores de crecimiento, existe la preocupación de que las epoetinas pudieran estimular el crecimiento de tumores. En varios ensayos controlados, no se ha observado que las epoetinas mejoren la supervivencia global o que disminuyan el riesgo de progresión del tumor en pacientes con anemia asociada con cáncer.

En ensayos clínicos controlados, se ha observado que el uso de Recormon y otros AEEs:

- acortaba el tiempo de progresión del tumor en pacientes con cáncer avanzado de cabeza y cuello que recibían radioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina por encima de 14 g/dl (8,69 mmol/l),
- acortaba la supervivencia global y aumentaba el número de fallecimientos atribuidos a la progresión de la enfermedad a los 4 meses, en pacientes con cáncer de mama metastásico que recibían quimioterapia cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina entre los 12 y los 14 g/dl (7,45-8,69 mmol/l),
- aumentaba el riesgo de fallecimiento cuando se administraba para conseguir una concentración de hemoglobina de 12 g/dl (7,45 mmol/l) en pacientes con enfermedad maligna activa y que no recibían ni quimioterapia ni radioterapia. El uso de los AEEs no está indicado en esa población de pacientes.

En vista de lo anterior, en algunas situaciones clínicas la transfusión sanguínea debe ser el tratamiento de elección para la anemia en pacientes con cáncer. La decisión de administrar eritropoyetinas recombinantes se tomará en base a la evaluación de la relación beneficio/riesgo junto con la aceptación individual del paciente, teniendo en cuenta el contexto clínico específico. Los factores que deben considerarse en esta evaluación son

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 preferencia del paciente (véase la sección 3.1).

Puede haber un aumento de la presión arterial que puede ser tratada con medicamentos. Se recomienda por tanto monitorizar la presión arterial, en particular en la fase inicial de tratamiento en pacientes con cáncer.

En pacientes con cáncer también deberán monitorizarse regularmente el recuento plaquetario y el valor de hemoglobina.

En pacientes en *programa de pre-donación de sangre autóloga*, puede sobrevenir un aumento de la cifra de plaquetas, generalmente dentro de los límites normales. Por tanto, se recomienda la determinación de esta cifra al menos una vez por semana. Si se produce un aumento plaquetario de más de $150 \times 10^9/L$ o si las plaquetas ascienden por encima del margen normal, se debe suspender el tratamiento con Recormon.

En niños prematuros, no se podría descartar el riesgo potencial de que la eritropoyetina provoque retinopatía, por lo tanto, se debe tener precaución y la decisión de tratar a un niño prematuro se debe tomar teniendo en cuenta el beneficio potencial y el riesgo de este tratamiento, así como las opciones alternativas de tratamiento que estén disponibles.

En pacientes con *insuficiencia renal crónica*, a menudo se precisa aumentar la dosis de heparina durante la hemodiálisis en la terapia con Recormon debido al aumento del volumen de hematocrito. Si la heparinización no es óptima es posible que se produzca la oclusión del sistema de diálisis.

En pacientes con alteración renal crónica con riesgo de trombosis de derivación, se debe considerar la revisión temprana de la derivación y profilaxis de la trombosis mediante la administración, por ejemplo, de ácido acetilsalicílico.

Los niveles séricos de potasio y fosfato deben ser controlados regularmente durante la terapia con Recormon. Se ha informado de aumentos de potasio en unos pocos pacientes urémicos que recibieron Recormon si bien no se ha establecido una relación causal. En caso de observar un nivel elevado o creciente de potasio, se debe considerar la interrupción de la administración de Recormon hasta que el nivel haya sido corregido.

Para el uso de Recormon en un programa de pre-donación de sangre autóloga deben ser observadas las directrices oficiales sobre donación de sangre, en particular las siguientes:

- sólo deben donar los pacientes con hematocrito $> 33\%$ (hemoglobina $> 11 \text{ g/dl}$ [$6,83 \text{ mmol/l}$]);
- debe procederse con especial cuidado con pacientes con un peso inferior a 50 kg;
- el volumen individual extraído no debe superar aproximadamente el 12% del volumen sanguíneo estimado del paciente.

El tratamiento debe reservarse a pacientes en los que se considere particularmente importante evitar la transfusión de sangre homóloga teniendo en cuenta la evaluación riesgo/beneficio de las transfusiones homólogas.

Uso indebido

Un uso indebido del producto por personas sanas puede llevar a un aumento excesivo del volumen de hematocrito, lo cual puede asociarse con complicaciones del sistema cardiovascular con riesgo para la vida.

Excipientes

Recormon en jeringa precargada contiene, como máximo, 0,3 mg de fenilalanina por jeringa como excipiente. Por tanto, este hecho se deberá tener en cuenta en los pacientes afectados por formas graves de fenilcetonuria.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por jeringa, esto es esencialmente “exento de sodio”.

2.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los resultados clínicos obtenidos hasta el presente no ponen de manifiesto interacción alguna de Recormon con otros medicamentos.

Los estudios llevados a cabo en animales mostraron que la epoetina beta no potencia la mielotoxicidad de los medicamentos citostáticos, tales como etopósido, cisplatino, ciclofosfamida y fluorouracilo.

2.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de Recormon en mujeres embarazadas.

Se debe tener precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas.

Lactancia

Se desconoce si la epoetina beta se excreta en la leche materna. La decisión de continuar/interrumpir la lactancia o de continuar/interrumpir el tratamiento con epoetina beta se debe hacer teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con epoetina beta para la madre.

Fertilidad

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo postnatal (véase la sección 3.3).

2.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Recormon sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

2.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Basados en los resultados de los ensayos clínicos que incluyen 1725 pacientes, se espera que aproximadamente el 8% de los pacientes tratados con Recormon sufran reacciones adversas.

Pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica

La reacción adversa más frecuente durante el tratamiento con Recormon es un aumento de la presión arterial o agravamiento de la hipertensión existente, especialmente en casos de aumento rápido del hematocrito (véase la sección 2.4). En algunos pacientes cuya tensión arterial es normal o baja también pueden darse crisis hipertensivas con síntomas de encefalopatías (p. ej. cefaleas y estados de confusión, trastornos sensitivomotores - como alteraciones del habla o deambulación - hasta convulsiones tónico-clónicas) (véase la sección 2.4).

Puede darse trombosis de derivación, especialmente en pacientes que tienen tendencia a la hipotensión o cuyas fístulas arteriovenosas presentan complicaciones (p. ej. estenosis, aneurismas), véase la sección 2.4. En la mayoría de los casos se observa una caída en los valores séricos de ferritina simultáneamente con el

aumento del volumen de hematocrito (véase la sección 2.4). Además, en casos aislados se han observado incrementos transitorios en los niveles séricos de potasio y fosfato (véase la sección 2.4).

En casos aislados, se ha notificado aplasia pura de células rojas (APCR) mediada por anticuerpos neutralizantes anti-eritropoyetina asociada al tratamiento con Recormon. En caso de que se diagnostique APCR mediada por anticuerpos anti-eritropoyetina, el paciente deberá interrumpir el tratamiento con Recormon, el cual no se deberá sustituir por otra proteína eritropoyética (véase la sección 2.4).

Estas reacciones adversas se enumeran en la Tabla 1, que figura más adelante.

Pacientes con cáncer

El dolor de cabeza y la hipertensión relacionados con el tratamiento con epoetina beta son frecuentes y pueden tratarse con medicamentos (véase la sección 2.4).

En algunos pacientes se observa un descenso de los valores de hierro sérico (véase la sección 2.4).

Estudios clínicos han puesto de manifiesto que la frecuencia de acontecimientos tromboembólicos es más alta en pacientes con cáncer tratados con Recormon que en los controles no tratados o tratados con placebo. En pacientes tratados con Recormon, esta incidencia es del 7 % comparado con el 4 % en el grupo control; este hecho no está asociado con un incremento en la mortalidad tromboembólica comparado con los grupos control.

Estas reacciones adversas se enumeran en la Tabla 2, que figura más adelante.

Pacientes incluidos en un programa de pre-donación de sangre autóloga

Los pacientes incluidos en un programa de pre-donación de sangre autóloga han demostrado una frecuencia ligeramente superior de accidentes tromboembólicos. Sin embargo, no se pudo establecer una relación causal con el tratamiento con Recormon.

En ensayos clínicos controlados con placebo, la deficiencia transitoria de hierro fue más acusada en los pacientes tratados con Recormon que en los pacientes control (véase la sección 2.4).

Estas reacciones adversas se enumeran en la Tabla 3, que figura más adelante.

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 (véase la sección 2.4).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran de acuerdo con la clasificación **por órganos y sistemas de MedDRA** y por categoría de frecuencia.

Las categorías de frecuencia se definen utilizando la siguiente convención:

muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ hasta $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ hasta $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ hasta $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas que se atribuyen al tratamiento con Recormon en ensayos clínicos controlados en pacientes con IRC

Clasificación por órganos y sistemas	Reacción adversa	Incidencia
Trastornos vasculares	Hipertensión Crisis hipertensivas	Frecuente Poco frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombosis de derivación Trombocitosis	Raras Muy raras

Tabla 2: Reacciones adversas que se atribuyen al tratamiento con Recormon en ensayos clínicos controlados en pacientes con cáncer

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Incidencia
Trastornos vasculares	Hipertensión	Frecuente
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Acontecimientos tromboembólicos	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuente

Tabla 3: Reacciones adversas que se atribuyen al tratamiento con Recormon en ensayos clínicos controlados en pacientes incluidos en un programa de pre-donación de sangre autóloga

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Incidencia
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza	Frecuente

Prematuros

Es muy frecuente ($\geq 1/10$) un descenso de los valores de ferritina sérica (véase la sección 2.4).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Raramente pueden ocurrir reacciones cutáneas relacionadas con el tratamiento con epoetina beta como sarpullido, prurito, urticaria o reacciones en el lugar de la inyección. En casos muy raros se han notificado reacciones anafilácticas relacionadas con el tratamiento con epoetina beta. Sin embargo, en los ensayos clínicos controlados no se encontró una mayor incidencia de reacciones de hipersensibilidad.

Se han comunicado casos muy raros de síntomas gripales relacionados con el tratamiento con epoetina beta como fiebre, escalofríos, dolores de cabeza, dolor de las extremidades, malestar general, y/o dolor óseo, particularmente al inicio del tratamiento. Estas reacciones son de intensidad leve a moderada y desaparecen al cabo de un par de horas o días.

Los resultados obtenidos en un ensayo clínico controlado realizado con epoetina alfa o darbepoetina alfa, notificaron que la incidencia de infarto es frecuente.

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 nacional de emisión de informes. Al igual que al departamento de Farmacovigilancia de Roche Farma (Perú) S.A.: farmacovigilancia.peru@roche.com / Teléfono: 01-630-2930.

Los pacientes deben comunicar cualquier reacción adversa que no estuviese descrita en el inserto a su médico o su químico farmacéutico.

2.9 Sobredosis

El margen terapéutico de Recormon es muy amplio. No se han observado síntomas de sobredosis incluso a niveles séricos muy elevados.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antianémico, código ATC: B03XA01

Mecanismo de acción

La eritropoyetina es una glucoproteína que estimula la formación de eritrocitos a partir de sus progenitores asignados. Actúa como factor estimulante de la mitosis y hormona de diferenciación.

La epoetina beta, el principio activo de Recormon, es idéntica en su composición aminoácida e hidrocarbonada a la eritropoyetina aislada de la orina de pacientes anémicos.

La eficacia biológica de la epoetina beta ha sido demostrada tras administración intravenosa y subcutánea en varios modelos animales in vivo (ratas normales y urémicas, ratones policitémicos, perros). Con la administración de epoetina beta aumentan el número de eritrocitos, los valores de Hb y la cifra de reticulocitos, al igual que la velocidad de incorporación de ⁵⁹Fe.

In vitro (cultivo citológico de bazo de ratón) ha sido hallada una mayor incorporación de ³H-timidina en las células eritroides nucleadas del bazo tras incubación con epoetina beta.

Las investigaciones en cultivos de células de la médula ósea humana han revelado que la epoetina beta estimula específicamente la eritropoyesis y no afecta a la leucopoyesis. No han sido detectadas acciones citotóxicas de la epoetina beta sobre la médula ósea o sobre células cutáneas humanas.

Tras una dosis única de epoetina beta no se ha observado ningún efecto en el comportamiento o la actividad locomotora del ratón ni en las funciones circulatoria o respiratoria del perro.

Eficacia clínica y seguridad

En un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 4038 pacientes con enfermedad renal crónica no sometidos a diálisis, con una diabetes tipo 2 y los niveles de hemoglobina ≤ 11 g/dl, los pacientes recibieron tratamiento bien con darbepoetina alfa para alcanzar niveles de hemoglobina de 13 g/dl o con placebo (véase la sección 2.4). El ensayo no cumplió su objetivo principal de demostrar una disminución en el riesgo de todas las causas de mortalidad, la morbilidad cardiovascular o enfermedad renal terminal. El análisis de los componentes individuales de la variable combinada mostró los siguientes HR (IC 95%):

fallecimiento 1,05 (0,92-1,21), infarto cerebrovascular 1,92 (1,38-2,68), insuficiencia cardíaca congestiva 0,89 (0,74-1,08), infarto de miocardio 0,96 (0,75-1,23), hospitalización por isquemia del miocardio 0,84 (0,55-1,27), enfermedad renal terminal 1,02 (0,87-1,18).

En pacientes con IRC (tratados con diálisis, no tratados con diálisis, pacientes diabéticos y pacientes no diabéticos) se han realizado análisis agrupados post hoc de los estudios clínicos con AEEs. Se observó una tendencia a un aumento de las estimaciones del riesgo para la mortalidad por todas las causas y para los acontecimientos cardiovasculares y cerebrovasculares asociados a dosis acumuladas más altas de AEE independientemente de que los pacientes padecieran o no diabetes y de que recibieran o no tratamiento con diálisis (véase las secciones 2.2 y 2.4).

La eritropoyetina es un factor de crecimiento que estimula de forma primaria la producción de glóbulos rojos. Los receptores de eritropoyetina se encuentran también presentes en la superficie de algunas líneas celulares malignas.

Se ha estudiado la supervivencia y la progresión tumoral en cinco grandes ensayos controlados que incluyeron a 2833 pacientes, de los cuales cuatro fueron ensayos doble-ciego controlados con placebo y uno fue un ensayo abierto. Dos de los ensayos reclutaron pacientes que estaban siendo tratados con quimioterapia. El nivel de hemoglobina que se quería alcanzar fue > 13 g/dl en dos de los ensayos y de entre 12 y 14 g/dl en los otros tres. En el ensayo abierto no se observaron diferencias en la supervivencia global, entre los pacientes tratados con eritropoyetina humana recombinante y el grupo control. En los cuatro ensayos controlados con placebo, el índice de riesgo (*hazard ratio*) para la supervivencia global osciló entre 1,25 y 2,47 en favor de los grupos control. En todos estos ensayos se ha observado un aumento de la mortalidad inexplicable y estadísticamente significativo en pacientes que presentaban anemia asociada con diversos tipos frecuentes de cáncer y que recibieron eritropoyetina humana recombinante, en comparación con los grupos control. Las diferencias observadas en la incidencia de trombosis y complicaciones relacionadas, entre los pacientes que recibieron eritropoyetina humana recombinante y los que formaban parte de los grupos control, no permiten explicar satisfactoriamente los resultados de supervivencia global observados en los ensayos.

Un meta-análisis basado en datos individuales de pacientes, que incluyó datos de los 12 ensayos clínicos controlados realizados con Recormon en pacientes anémicos con cáncer (n=2301), mostró un valor estimado del índice de riesgo (*hazard ratio*) de supervivencia global de 1,13 en favor de los grupos control (IC 95 %, CI 0,87, 1,46). En pacientes con un valor inicial de hemoglobina ≤ 10 g/dl (n=899), el valor estimado del índice de riesgo (*hazard ratio*) para la supervivencia fue de 0,98 (IC 95% 0,68 al 1,40). Se observó un aumento del riesgo relativo de acontecimientos tromboembólicos en la población general (RR 1,62, IC 95%: 1,13, 2,31).

Asimismo, se ha realizado un análisis de datos a nivel de paciente, en más de 13900 pacientes con cáncer (tratados con quimioterapia, radioterapia, quimioradioterapia o sin tratamiento) que participaban en un total de 53 ensayos clínicos controlados en los que se administraban diversas epoetinas. En este meta-análisis se obtuvo un índice de riesgo (*hazard ratio*) para la supervivencia global de 1,06 a favor de los grupos control (IC 95%: 1,00, 1,12; 53 ensayos y 13933 pacientes) y para los pacientes con cáncer que recibían quimioterapia, el índice de riesgo (*hazard ratio*) para la supervivencia global fue de 1,04 (IC 95%: 0,97, 1,11; 38 ensayos y 10441 pacientes). Este meta-análisis además indica de forma consistente un aumento significativo del riesgo relativo de episodios tromboembólicos en pacientes con cáncer tratados con eritropoyetina recombinante humana (véase la sección 2.4).

En casos muy raros, se han producido anticuerpos neutralizantes anti-eritropoyetina con o sin aplasia pura de células rojas (APCR) durante el tratamiento con rHuEPO.

3.2 Propiedades farmacocinéticas

Los estudios farmacocinéticos en voluntarios sanos y pacientes urémicos muestran que la semivida de la epoetina beta administrada por vía i.v. es de 4 a 12 horas y que el volumen de distribución corresponde de una a dos veces el volumen plasmático. Se han hallado resultados análogos en experimentos en animales con ratas normales y urémicas.

Tras la administración subcutánea de epoetina beta a pacientes urémicos la absorción retardada se traduce en una meseta de concentración sérica, cuya cota máxima se alcanza al cabo de 12 - 28 horas de media. El semiperíodo de vida terminal es mayor que después de la administración intravenosa, siendo la media de 13 - 28 horas.

La biodisponibilidad de la epoetina beta después de la administración subcutánea está comprendida entre el 23 y el 42 % en comparación con la administración intravenosa.

3.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales sobre los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción.

Un estudio de carcinogenicidad con homólogos de eritropoyetina en ratones no reveló ningún signo de potencial proliferativo o carcinogénico.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Lista de excipientes

Urea,
Cloruro sódico,
Polisorbato 20,
Dihidrógeno fosfato de sodio (2H₂O),
Hidrógeno fosfato disódico (12H₂O),
Cloruro cálcico (2H₂O),
Glicina,
L-Leucina,
L-Isoleucina,
L-Treonina,
L-Ácido glutámico,
L-Fenilalanina,
Agua para preparaciones inyectables.

4.2 Incompatibilidades

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

4.3 Período de validez

2 años

El producto no deberá ser utilizado si la fecha de expiración (EXP), que figura en el envase del producto, no se encuentra vigente.

4.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el refrigerador (entre 2°C y 8°C).

Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior, para protegerlo de la luz.

Con fines de uso ambulatorio, se puede mantener el producto fuera de la refrigeradora durante un único periodo de hasta 3 días a temperatura ambiente (no superior a 25°C).

4.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja de cartón con 1 y 4 jeringas precargadas de vidrio tipo I incoloro x 0,6 mL + 1 y 4 agujas N° 27G x 1/2 en estuche de PVC transparente.

4.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

¡En primer lugar, lávese las manos!

1. Saque una jeringa del envase y asegúrese que la solución es clara, incolora y prácticamente libre de partículas visibles. Retire el protector de la jeringa.
2. Saque una aguja del envase, fíjela sobre la jeringa y retire la tapa protectora de la aguja.
3. Expulse el aire de la jeringa y aguja manteniendo la jeringa vertical y presionando suavemente el émbolo hacia arriba. Continúe presionando el émbolo hasta que la cantidad de solución de Recormon en la jeringa sea la prescrita.
4. Limpie la piel en el lugar de inyección con un algodón con alcohol. Haga un pliegue tomando la piel entre el índice y el pulgar. Sujete el cuerpo de la jeringa por la parte más próxima a la aguja e inserte la aguja en el pliegue cutáneo con acción firme y rápida. Inyecte la solución de Recormon. Retire la aguja rápidamente y aplique presión sobre el lugar de inyección con un apósito seco y estéril.

Este medicamento es solo para uso individual. 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.

Se recomienda consultar al médico o químico farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto.

Fecha de revisión: Noviembre 2022

Producto biológico: guárdese fuera del alcance de los niños