

## FICHA TECNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

RELIPOIETIN® 2000 UI/0.5 mL Solución inyectable en jeringa prellenada

Producto Biológico Similar

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 jeringa prellenada con 0.5 mL de solución inyectable contiene 2000 unidades internacionales (UI) RELIPOIETIN® \*(Epoetina alfa, Eritropoyetina humana recombinante).

\*Producida por tecnología de ADN recombinante en línea celular de ovario de hámster chino (CHO). Para la lista completa de excipientes, véase la sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en jeringa prellenada

Solución transparente, no más que ligeramente coloreada.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

RELIPOIETIN® 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 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 en los pacientes.

RELIPOIETIN® está indicado en adultos que reciben quimioterapia para tumores sólidos, linfoma maligno o mieloma múltiple, y con riesgo de transfusión evaluado por el estado general del paciente (por ejemplo, estado cardiovascular, anemia preexistente al inicio de la quimioterapia) para el tratamiento de la anemia y la reducción de los requerimientos de transfusión.

RELIPOIETIN® está indicado en adultos en un programa de predonación para aumentar la producción de sangre autóloga. El tratamiento sólo debe administrarse a pacientes con anemia moderada (intervalo de concentración de hemoglobina entre 10 y 13 g/dL [6.2 y 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 de sangre para las mujeres o 5 o más unidades para los hombres).

RELIPOIETIN® 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 limitarse a los pacientes con anemia moderada (por ejemplo, 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).

RELIPOIETIN® está indicado para el tratamiento de la anemia sintomática (concentración de hemoglobina de  $\leq 10$  g/dL) en adultos con síndromes mielodisplásicos (SMD) primarios de riesgo bajo o intermedio-1 que tienen una eritropoyetina sérica baja ( $< 200$  mU/mL).

#### 4.2 Posología y método de administración

##### Posología

Antes de iniciar el tratamiento con epoetina alfa, y cuando se decida aumentar la dosis, se deben evaluar 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 unas reservas adecuadas de hierro y, si es necesario, debe administrarse un suplemento 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 sexo y las condiciones médicas comórbidas; es necesario que el médico evalúe la evolución clínica y el estado de cada paciente.

El intervalo deseado de concentración de hemoglobina que se recomienda es de 10 g/dL a 12 g/dL (6.2 a 7.5 mmol/L). RELIPOIETIN® debe administrarse para aumentar la hemoglobina a niveles no superiores a 12 g/dL (7.5 mmol/L). Debe evitarse un aumento de la hemoglobina superior a 2 g/dL (1.25 mmol/L) en un período de cuatro semanas. Si esto ocurriera, se debe realizar un ajuste de la dosis adecuado según lo previsto.

Debido a la variabilidad intrapaciente, 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 abordarse mediante un ajuste de la dosis, teniendo en cuenta el intervalo de concentración de hemoglobina de 10 g/dL (6.2 mmol/L) a 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 los 12 g/dL (7.5 mmol/L) reducir la dosis de RELIPOIETIN® en un 25%. Si la hemoglobina excede de 13 g/dL (8.1 mmol/L), se debe suspender el tratamiento hasta que disminuya por debajo de 12 g/dL (7.5 mmol/L) y después volver a administrar el tratamiento con RELIPOIETIN® con una dosis un 25% inferior a la dosis previa.

Los pacientes deberán ser cuidadosamente controlados para asegurarse de que se utilice la dosis efectiva más baja aprobada de RELIPOIETIN® para garantizar un control adecuado de la anemia y de sus síntomas mientras se mantiene la concentración de hemoglobina inferior o igual a 12 g/dL (7.5 mmol/L).

Debe tenerse precaución con el aumento de las 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, deben considerarse explicaciones alternativas a esta escasa respuesta.

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

#### **Pacientes adultos en hemodiálisis**

En los pacientes en hemodiálisis en los que el acceso intravenoso 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.

Si es necesario, aumente o disminuya la dosis en 25 UI/kg (3 veces por semana) hasta alcanzar el rango deseado de concentración de hemoglobina entre 10 g/dL y 12 g/dL (6.2 a 7.5 mmol/L) (esto debe hacerse en pasos de al menos cuatro semanas).

##### Fase de mantenimiento

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

Debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis con el fin de mantener los valores de hemoglobina dentro del rango de concentración deseado entre 10 g/dL y 12 g/dL (6.2 a 7.5 mmol/L).

Los pacientes con hemoglobina inicial muy baja ( $< 6$  g/dL o  $< 3.75$  mmol/L) pueden requerir dosis de mantenimiento más altas que los pacientes cuya anemia inicial es menos grave ( $> 8$  g/dL o  $> 5$  mmol/L).

### **Pacientes adultos con insuficiencia renal que aún no se someten a diálisis**

Cuando no se disponga de acceso intravenoso, RELIPOIETIN<sup>®</sup> puede administrarse por vía subcutánea.

#### Fase de corrección

Dosis inicial de 50 UI/kg, 3 veces por semana, seguida, si es necesario, de un aumento de la dosis con incrementos de 25 UI/kg (3 veces por semana) hasta alcanzar el objetivo deseado (esto debe hacerse en etapas de al menos cuatro semanas).

#### Fase de mantenimiento

Durante la fase de mantenimiento, RELIPOIETIN<sup>®</sup> puede administrarse 3 veces por semana, y en el caso de la administración subcutánea, una vez por semana o una vez cada 2 semanas.

Debe realizarse un ajuste de la dosis y de los intervalos de dosis adecuado con el fin de mantener los valores de hemoglobina en el nivel deseado: hemoglobina entre 10 g/dL y 12 g/dL (6.2 a 7.5 mmol/L). La prolongación de los intervalos de dosis puede requerir un aumento de la 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 por semana, o 480 UI/kg (hasta un máximo de 40.000 UI) una vez cada 2 semanas.

### **Pacientes adultos en diálisis peritoneal**

Cuando no se disponga de acceso intravenoso, RELIPOIETIN<sup>®</sup> puede administrarse por vía subcutánea.

#### Fase de corrección

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

#### Fase de mantenimiento

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

Debe realizarse un ajuste adecuado de la dosis con el fin de mantener los valores de hemoglobina en el nivel deseado entre 10 g/dL y 12 g/dL (6.2 a 7.5 mmol/L).

### **Tratamiento de los pacientes adultos con anemia inducida por quimioterapia**

Los síntomas de anemia y sus secuelas pueden variar con la edad, el sexo y la carga global de la enfermedad; es necesario que el médico evalúe la evolución clínica y el estado de cada paciente.

RELIPOIETIN<sup>®</sup> debe administrarse a pacientes con anemia (por ejemplo, concentración de hemoglobina  $\leq 10$  g/dL (6.2 mmol/L)).

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

Alternativamente, RELIPOIETIN<sup>®</sup> puede administrarse a una dosis inicial de 450 UI/kg por vía subcutánea una vez por semana.

Debe realizarse 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 (6.2 a 7.5 mmol/L).

Debido a la variabilidad intra-pacientes, ocasionalmente pueden observarse concentraciones individuales de hemoglobina de un paciente por encima y por debajo del intervalo de concentración de hemoglobina deseado. La variabilidad de la hemoglobina debe abordarse mediante un ajuste de

la dosis, teniendo en cuenta el intervalo de concentración de hemoglobina deseado 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 describen las orientaciones para el ajuste de la dosis adecuada cuando las concentraciones de hemoglobina superan los 12 g/dL (7.5 mmol/L).

Si después de 4 semanas de tratamiento, la concentración de hemoglobina ha aumentado al menos 1 g/dL (0.62 mmol/L) o el recuento de reticulocitos ha aumentado  $\geq 40.000$  células/ $\mu$ L por encima de los valores iniciales, la dosis deberá permanecer en 150 UI/kg 3 veces por semana o 450 UI/kg una vez por 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/ $\mu$ L por encima del valor inicial, aumentar la dosis a 300 UI/kg 3 veces por semana. Si después de otras 4 semanas de tratamiento con 300 UI/kg 3 veces por semana, la concentración de hemoglobina ha aumentado  $\geq 1$  g/dL ( $\geq 0.62$  mmol/L) o el recuento de reticulocitos ha aumentado  $\geq 40.000$  células/ $\mu$ L, la dosis deberá permanecer en 300 UI/kg 3 veces por semana.

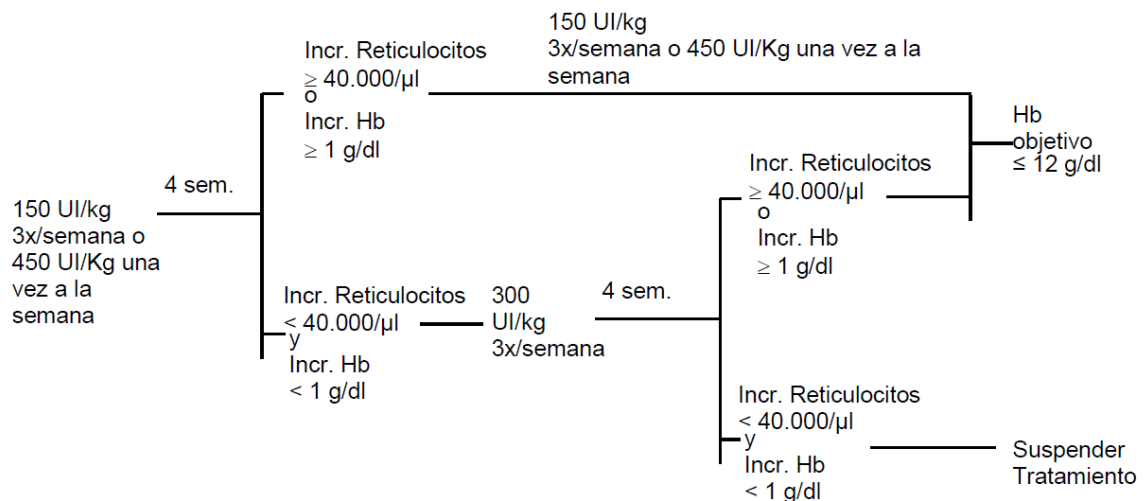
Si la concentración de hemoglobina ha aumentado  $< 1$  g/dL ( $< 0.62$  mmol/L) y el recuento de reticulocitos ha aumentado  $< 40.000$  células/ $\mu$ L por encima del valor inicial, la respuesta es poco probable y debe interrumpirse el tratamiento.

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

Si la concentración de hemoglobina aumenta en más de 2 g/dL (1.25 mmol/L) por mes, o si el nivel de concentración de hemoglobina supera los 12 g/dL (7.5 mmol/L), se debe reducir la dosis de RELIPOIETIN<sup>®</sup> en aproximadamente 25 a 50%.

Si el nivel de concentración de hemoglobina supera los 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 RELIPOIETIN<sup>®</sup> 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 control adecuado de los síntomas de la anemia.

El tratamiento con RELIPOIETIN<sup>®</sup> 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 requieran una predonación de  $\geq 4$  unidades de sangre deben ser tratados con RELIPOIETIN® 600 UI/kg por vía intravenosa, 2 veces por semana durante las 3 semanas anteriores a la cirugía. RELIPOIETIN® debe administrarse tras la finalización del procedimiento de donación de sangre.

## Tratamiento de pacientes adultos programados para cirugía mayor ortopédica electiva

La dosis recomendada es de 600 UI/kg administrada 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 RELIPOIETIN® por vía subcutánea diariamente durante 10 días consecutivos antes de la cirugía, el día de la cirugía y durante cuatro días inmediatamente después.

Si el nivel de hemoglobina alcanza 15 g/dL, o más, durante el período preoperatorio, debe interrumpirse la administración de RELIPOIETIN® y no deben administrarse más dosis.

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

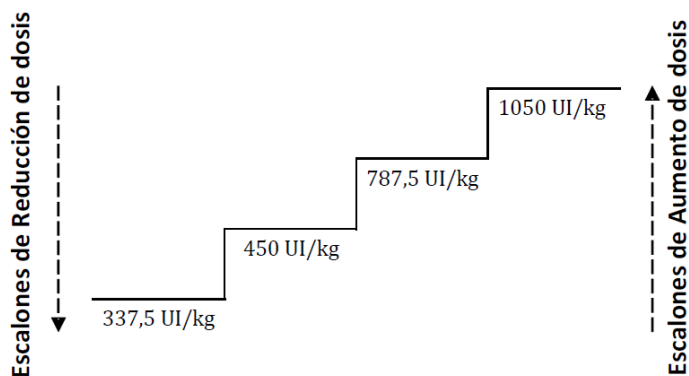
RELIPOIETIN® debe administrarse a pacientes con anemia sintomática (por ejemplo, concentración de hemoglobina  $\leq 10$  g/dL (6.2 mmol/L)).

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

Deben hacerse los ajustes de dosis apropiados para mantener las concentraciones de hemoglobina dentro del intervalo objetivo de 10 g/dL a 12 g/dL (6.2 a 7.5 mmol/L). Se recomienda evaluar la respuesta eritroide inicial entre 8 y 12 semanas después del inicio del tratamiento. Los aumentos y disminuciones de la dosis deben hacerse en un paso de dosificación a la vez (véase el diagrama siguiente). Debe evitarse una concentración de hemoglobina superior a 12 g/dL (7.5 mmol/L).

Aumento de la dosis: La dosis no debe sobrepasar el máximo de 1050 UI/kg (dosis total de 80.000 UI) por semana. Si el paciente pierde la respuesta o la concentración de hemoglobina disminuye en  $\geq 1$  g/dL tras la reducción de la dosis, ésta debe aumentarse en un paso de la dosis. Debe transcurrir un mínimo de 4 semanas entre los aumentos de dosis.

Dosis de mantenimiento y disminución: La epoetina alfa debe suspenderse cuando la concentración de hemoglobina supere los 12 g/dL (7.5 mmol/L). Una vez que el nivel de hemoglobina sea  $< 11$  g/dL se puede reanudar la dosis en el mismo escalón de dosificación o, en un escalón de dosis inferior según el criterio del médico. Debe considerarse la posibilidad de reducir la dosis en un escalón de dosificación si se produce un aumento rápido de la hemoglobina ( $> 2$  g/dL en 4 semanas).



Los síntomas de anemia y sus secuelas de pueden variar con la edad, el sexo y las condiciones médicas comórbidas; es necesario que el médico evalúe la evolución clínica y el estado de cada paciente.

## **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 sexo y las condiciones médicas comórbidas; es necesario que el médico evalúe la evolución clínica y el estado de cada paciente.

En pacientes pediátricos el intervalo de concentración de hemoglobina recomendado es de 9.5 g/dL a 11 g/dL (5.9 a 6.8 mmol/L). RELIPOIETIN<sup>®</sup> debe administrarse con el fin de aumentar la hemoglobina a niveles no superiores a 11 g/dL (6.8 mmol/L). Debe evitarse un aumento de la hemoglobina superior a 2 g/dL (1.25 mmol/L) en un período de cuatro semanas. Si esto ocurriera, debe ajustarse la dosis de forma adecuada.

Los pacientes deben ser cuidadosamente vigilados para asegurarse de que se utilice la menor dosis autorizada de RELIPOIETIN<sup>®</sup> para garantizar un control adecuado de la anemia y de sus síntomas.

El tratamiento con RELIPOIETIN<sup>®</sup> se divide en dos etapas: fase de corrección y fase de mantenimiento.

En los pacientes pediátricos en hemodiálisis en los que se dispone de un acceso intravenoso, es preferible la administración por vía intravenosa.

#### Fase de corrección

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

En caso necesario, aumente o disminuya la dosis a razón de 25 UI/kg (3 veces por semana) hasta alcanzar el intervalo de concentración de hemoglobina deseado de entre 9.5 g/dL y 11 g/dL (5.9 a 6.8 mmol/L) (esto debe hacerse en etapas de al menos cuatro semanas).

#### Fase de mantenimiento

Debe realizarse un ajuste adecuado de la 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 (5.9 a 6.8 mmol/L).

En general, los niños con menos de 30 kg requieren dosis de mantenimiento superiores que 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 requerir 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 RELIPOIETIN<sup>®</sup> 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 RELIPOIETIN<sup>®</sup> en estas poblaciones se describen en la sección 5.1, pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

### **Tratamiento de pacientes pediátricos con anemia inducida por quimioterapia**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de RELIPOIETIN<sup>®</sup> 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 RELIPOIETIN<sup>®</sup> en pediatría.

No se dispone de datos.

### **Tratamiento de pacientes pediátricos programados para cirugía ortopédica mayor electiva**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de RELIPOIETIN® en pediatría.

No se dispone de datos.

### **Método de administración**

Precauciones que deben tomarse antes de manipular o administrar el medicamento.

Antes de su uso, dejar reposar la jeringa de RELIPOIETIN® hasta que 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 se dispone habitualmente de acceso intravenoso (pacientes en hemodiálisis) es preferible la administración de RELIPOIETIN® por vía intravenosa.

Cuando no se dispone de acceso intravenoso (pacientes que aún no se someten a diálisis y pacientes en diálisis peritoneal), RELIPOIETIN® puede administrarse como inyección subcutánea.

### **Tratamiento de pacientes adultos con anemia inducida por quimioterapia**

RELIPOIETIN® debe administrarse como inyección subcutánea.

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

RELIPOIETIN® debe administrarse por vía intravenosa.

### **Tratamiento de pacientes adultos programados para una cirugía ortopédica mayor electiva**

RELIPOIETIN® debe administrarse en forma de inyección subcutánea.

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

RELIPOIETIN® debe administrarse en forma de 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 se dispone habitualmente de acceso intravenoso (pacientes en hemodiálisis) es preferible la administración de RELIPOIETIN® por vía intravenosa.

### **Administración por vía intravenosa**

Administrar durante al menos uno a cinco minutos, dependiendo de la dosis total. En pacientes hemodializados, puede administrarse en bolo intravenoso durante la sesión de diálisis a través de un puerto venoso adecuado en la línea de diálisis. Alternativamente, la inyección puede administrarse al final de la sesión de diálisis a través del sistema para agujas de la fístula, seguido 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 una administración más lenta en pacientes que presentan “síntomas gripales” como reacción al tratamiento (ver sección 4.8).

No administrar RELIPOIETIN® 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 mayores, se debe elegir más de un lugar para administrar la inyección.

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

En aquellas situaciones en las que el médico determine que el paciente o el cuidador puedan administrarse ellos mismos RELIPOIETIN<sup>®</sup> por vía subcutánea de manera segura y eficaz, se deberá proporcionar instrucciones para su correcta dosificación y administración.

Al igual que con cualquier otro producto inyectable, se debe comprobar que no existan partículas en la solución ni cambios de color.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes mencionados.

Los pacientes que desarrollen aplasia pura de células rojas (PRCA) tras el tratamiento con cualquier eritropoyetina no deben recibir RELIPOIETIN<sup>®</sup> ni ninguna otra eritropoyetina

Hipertensión no controlada

Todas las contraindicaciones asociadas con los programas de predonación de sangre autóloga deben respetarse en los pacientes que se complementan con RELIPOIETIN<sup>®</sup>.

El uso de RELIPOIETIN<sup>®</sup> 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**

#### **Trazabilidad**

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

En todos los pacientes que reciban epoetina alfa, la presión arterial debe ser estrechamente vigilada y controlada según sea necesario. La epoetina alfa debe utilizarse con precaución en presencia de hipertensión no tratada, inadecuadamente tratada o mal controlada. Puede ser necesario añadir o aumentar el tratamiento antihipertensivo. Si no se puede controlar la presión arterial, debe interrumpirse el tratamiento con epoetina alfa.

Durante el tratamiento con epoetina alfa en pacientes con presión sanguínea previamente normal o baja, se han notificado crisis hipertensivas con encefalopatía y convulsiones, que requirieron atención médica inmediata y cuidados médicos intensivos. Debe prestarse 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 asociadas a una predisposición a la actividad convulsiva, como infecciones del SNC y metástasis cerebral.

La epoetina alfa debe utilizarse 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 una mayor 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 con resultados fatales), tales como trombosis venosa profunda, embolias pulmonares, trombosis retiniana e infarto de miocardio. Además, 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, especialmente en pacientes con factores de riesgo preexistentes de



ETVs, incluyendo obesidad y antecedentes de ETVs (por ejemplo, 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 resultados fatales cuando los pacientes son tratados con niveles de hemoglobina por encima del intervalo de concentración para la indicación de uso.

Durante el tratamiento con epoetina alfa puede producirse un aumento moderado, dependiente de la dosis, del recuento de plaquetas dentro del intervalo normal. Este aumento se reduce durante el curso del tratamiento continuado. Además, se ha notificado trombocitopenia por encima del rango normal. Se recomienda controlar regularmente el recuento de plaquetas en 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 disminuyen simultáneamente con el aumento del hematocrito. Con el fin de asegurar una respuesta óptima a la epoetina alfa, deben asegurarse unas reservas adecuadas de hierro y, si es necesario, debe administrarse suplementos de hierro (ver sección 4.2).

- En pacientes con insuficiencia renal crónica cuyos niveles séricos de ferritina sérica estén por debajo de 100 ng/mL, se recomienda la administración de suplementos de hierro (hierro elemental 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 la administración de suplementos de hierro (hierro elemental 200 a 300 mg/día por vía oral).
- En pacientes incluidos en un programa de predonación de sangre autóloga, debe administrarse suplementos de hierro (hierro elemental 200 mg/día por vía oral) varias semanas antes de iniciar la predonación de sangre autóloga con el fin de alcanzar unas reservas elevadas de hierro antes de iniciar el tratamiento con epoetina alfa, y durante todo el ciclo del tratamiento con epoetina alfa.
- Para los pacientes programados para una cirugía ortopédica mayor electiva, debe administrarse un suplemento de hierro (hierro elemental 200 mg/día por vía oral) durante todo el curso de la terapia con epoetina alfa. Si es posible, los suplementos de hierro deben iniciarse antes de comenzar el tratamiento con epoetina alfa para conseguir unas reservas de hierro adecuadas.

En muy raras ocasiones, se ha observado el desarrollo o la exacerbación de la porfiria en pacientes tratados con epoetina alfa. La epoetina alfa debe utilizarse con precaución en pacientes con porfiria.

Se han notificado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser potencialmente mortales o poner en peligro la vida, en asociación con el tratamiento con epoetina. Se han observado casos más graves con 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 sugieren estas reacciones, se debe retirar inmediatamente RELIPOIETIN® y considere un tratamiento alternativo.

Si el paciente desarrolla reacción cutánea severa como SSJ o NET debido al uso de RELIPOIETIN®, el tratamiento con RELIPOIETIN® no debe reiniciarse nunca más en ese paciente.

La tapa de la aguja de la jeringa prellenada contiene caucho natural seco (un derivado del látex), que puede causar reacciones alérgicas graves en personas sensibles al látex.

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

### **Aplasia pura de glóbulos rojos**

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

También se han notificado casos en pacientes con hepatitis C tratados con interferón y ribavirina, cuando se utilizan AEE de forma concomitante. La epoetina alfa no está autorizada para el tratamiento de la anemia asociada a la hepatitis C.

En los 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 la falta de respuesta (por ejemplo, deficiencia de hierro, de folato o de vitamina B<sub>12</sub>, intoxicación por aluminio, infección o inflamación, pérdida de sangre, hemólisis y fibrosis de la médula ósea de cualquier origen).

Una disminución paradójica de la hemoglobina y el desarrollo de una anemia grave asociada a un bajo recuento de reticulocitos deben hacer que se interrumpa el tratamiento con epoetina alfa y se realicen pruebas de anticuerpos anti-eritropoyetina. Se deberá considerar también un examen de médula ósea para el diagnóstico de APCR.

No debe iniciarse ningún otro tratamiento con AEE debido al riesgo de una reacción cruzada.

### **Tratamiento de anemia sintomática en adultos y niños con insuficiencia renal crónica**

En los pacientes con insuficiencia renal crónica que reciben 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 los 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 los pacientes con insuficiencia renal crónica, la concentración de hemoglobina de mantenimiento no debe superar el límite superior del intervalo de concentración de hemoglobina recomendado en la sección 4.2. En los ensayos clínicos, se observó un aumento del riesgo de muerte y de eventos cardiovasculares graves cuando se administraron AEE para alcanzar un nivel de concentración de hemoglobina superior a 12 g/dL (7.5 mmol/L).

Los ensayos clínicos controlados no han demostrado beneficios significativos atribuibles a la administración de epoetinas cuando se aumenta la concentración de hemoglobina más allá del nivel necesario para controlar los síntomas de la anemia y evitar la transfusión sanguínea.

Debe tenerse precaución con el aumento de las dosis de RELIPOIETIN<sup>®</sup> 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 deben ser monitorizados regularmente para detectar falta de eficacia, definida como la ausencia o la disminución de la respuesta al tratamiento con epoetina alfa en pacientes que previamente respondieron a dicha terapia. Esto se caracteriza por una disminución mantenida de la 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 hiperpotasemia 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 hiperpotasemia, 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 la quimioterapia**

En los pacientes con cáncer que reciben tratamiento con epoetina alfa se les deben medir los niveles de hemoglobina regularmente hasta que se consiga un nivel estable y, posteriormente, de forma periódica.

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

No puede excluirse el papel de los AEE en la progresión del tumor o reducción de la 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 que reciben radioterapia cuando se administra para alcanzar un nivel de concentración de hemoglobina superior a 14 g/dL (8.7 mmol/L).
- reducción de la supervivencia global y aumento de las muertes atribuidas a la progresión de la enfermedad a los 4 meses en pacientes con cáncer de mama metastásico que reciben quimioterapia cuando se administra 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 se administran 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. El uso de los AEE no está indicado en esta población de 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 metastásico 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).

En pacientes con cáncer que reciben quimioterapia, debe considerarse el retraso de 2-3 semanas entre la administración del AEE y la aparición de glóbulos rojos inducidos por la eritropoyetina a la hora de valorar si el tratamiento con epoetina alfa es adecuado (paciente con riesgo de ser transfundido).

#### **Pacientes quirúrgicos incluidos en programas de predonación autóloga**

Deben respetarse todas las advertencias y precauciones especiales asociadas a los programas de predonación autóloga, especialmente la sustitución rutinaria de 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 existen evidencias que indiquen que el tratamiento con epoetina alfa altere el metabolismo de otros medicamentos.

Los medicamentos que disminuyen la eritropoyesis pueden disminuir la respuesta a la epoetina alfa.

Dado que la ciclosporina se une a los glóbulos rojos, existe la posibilidad de una interacción farmacológica. Si la epoetina alfa se administra de forma concomitante con la ciclosporina, deberán controlarse los niveles de ciclosporina en sangre y se ajustará la dosis de ciclosporina a medida que aumente el hematocrito.

No existen pruebas que indiquen interacción entre la epoetina alfa y el G-CSF o el GM-CSF respecto a la diferenciación hematológica o la proliferación de muestras de biopsias tumorales invitro.

En mujeres con cáncer de mama metastásico, la coadministración subcutánea de 40.000 UI/mL de epoetina alfa con trastuzumab 6 mg/kg no tuvo efecto sobre la farmacocinética de trastuzumab.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### **Embarazo**

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). En consecuencia, la epoetina alfa debe utilizarse en el embarazo sólo si el beneficio potencial supera el riesgo potencial para el feto. No se recomienda el uso de epoetina alfa en pacientes quirúrgicas embarazadas que participen en una predonación de sangre autóloga.

##### **Lactancia**

No se sabe si la epoetina alfa exógena se excreta en la leche humana. La epoetina alfa debe utilizarse con precaución en mujeres lactantes. La decisión de continuar/descontinuar la lactancia o de continuar/descontinuar la terapia con epoetina alfa debe tomarse teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia con epoetina alfa para la mujer.

No se recomienda el uso de epoetina alfa en pacientes quirúrgicas lactantes que participen en un programa de predonación de sangre autóloga.

## Fertilidad

No hay estudios que evalúen 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 sobre los efectos en la capacidad para conducir y utilizar máquinas

### 4.8 Efectos indeseables

#### Resumen del perfil de seguridad

La reacción al medicamento más frecuente durante el tratamiento con epoetina alfa es un aumento de la adversa presión arterial dependiente de la dosis o un agravamiento de la hipertensión existente. Debe realizarse un seguimiento de la presión arterial, especialmente al inicio del tratamiento (ver sección 4.4).

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en los ensayos clínicos de epoetina alfa son diarrea, náuseas, vómitos, pirexia y dolor de cabeza. Pueden producirse enfermedades similares a la gripe, especialmente al inicio del tratamiento.

Se ha notificado congestión del tracto respiratorio, que incluye eventos de congestión del tracto respiratorio superior, congestión nasal y nasofaringitis, en estudios con dosis de intervalo prolongado en pacientes adultos con insuficiencia renal aún no sometidos a diálisis.

Se ha observado una mayor incidencia de acontecimientos vasculares trombóticos (EVT) en pacientes que reciben AEE (ver sección 4.4).

En los ensayos clínicos realizados, ReliPoietin™ resultó ser seguro y bien tolerado. Los acontecimientos adversos no graves notificados fueron crepitaciones bilaterales (4%), derrame articular (2,7%), edema periférico (2,7%), trastorno hepático (elevación de la ALT en el 2,7%), hipertensión (1.3%), ansiedad (1.3%), aumento del recuento de eosinófilos (1.3%), sequedad de la piel (1.3%) y ulceración bucal (1.3%). Los acontecimientos adversos graves notificados en el estudio fueron paro cardiorrespiratorio, insuficiencia ventricular izquierda, edema pulmonar, infección de las vías respiratorias inferiores y convulsiones.

#### *Lista tabulada de reacciones adversas*

En general, la rHuEPO es bien tolerada en humanos. Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, puede experimentarse un potencial inmunógeno. No se han notificado reacciones alérgicas o anafilácticas graves junto con el tratamiento con rHuEPO. En raras ocasiones se han notificado erupciones transitorias leves.

Estimación de la frecuencia: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), Muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de Clasificación de Órganos (SOC) según MedDRA	Reacción adversa (nivel de término preferido)	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Aplasia pura de células rojas <sup>3</sup> , trombocitopenia	Raro
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Hipercalcemia <sup>1</sup>	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmune	Hipersensibilidad <sup>3</sup>	Poco frecuente
	Reacción anafiláctica <sup>3</sup>	Raro

Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Frecuente
	Convulsión	Poco frecuente
Trastornos vasculares	Hipertensión, trombosis venosa y arterial <sup>2</sup>	Frecuente
	Crisis hipertensiva <sup>3</sup>	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Frecuente
	Congestión del tracto respiratorio	Poco frecuente
Trastornos gastrointestinales	Diarrea, náusea y vómitos	Muy frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo	Erupción	Frecuente
	Urticaria <sup>3</sup>	Poco frecuente
	Edema angioneurótico <sup>3</sup>	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia, dolor óseo, mialgia, dolor en las extremidades	Frecuente
Trastornos congénitos, familiares y genéticos	Porfiria aguda <sup>3</sup>	Raro
Trastornos generales y condiciones del lugar de administración	Pirexia	Muy frecuente
	Escalofríos, enfermedad similar a la gripe, reacción en el lugar de la inyección, edema periférico	Frecuente
	Falta de eficacia del medicamento <sup>3</sup>	Frecuencia no conocida
Investigaciones	Anticuerpos positivos antieritropoyetina	Raro

<sup>1</sup> Frecuente en diálisis

<sup>2</sup> 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 shunt (incluyendo el equipo de diálisis) y trombosis de aneurismas en el shunt arteriovenoso.

<sup>3</sup> Se aborda en la subsección siguiente y/o en la sección 4.4.

### ***Descripción de reacciones adversas seleccionadas***

Se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluyendo casos de erupción cutánea (incluyendo urticaria), reacciones anafilácticas y edema angioneurótico.

Se han reportado reacciones adversas subcutáneas severas (SCARs) incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y necrólisis epidérmica (TEN), que pueden ser amenazantes o mortales, en asociación con el tratamiento de epoetina (véase la sección 4.4).

También se han producido crisis hipertensivas con encefalopatía y convulsiones, que requieren la atención inmediata de un médico y cuidados médicos intensivos, durante el tratamiento con epoetina alfa en pacientes con presión arterial previamente normal o baja. Debe prestarse especial atención a las cefaleas súbitas tipo migraña como posible señal de alarma (ver sección 4.4).

La aplasia pura de células rojas mediada por anticuerpos se ha notificado en muy raras ocasiones en < 1/10.000 casos por paciente año después de meses a años de tratamiento con RELIPOIETIN® (sección 4.4). Se han notificado más casos con la vía subcutánea (SC), en comparación con la vía IV.

#### ***Pacientes adultos con SMD de riesgo bajo o intermedio-1***

En el estudio aleatorio, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico, 4 (4.7%) sujetos experimentaron ETV (muerte súbita, accidente cerebrovascular isquémico, embolia y flebitis). Las ETV se produjeron en el grupo de epoetina alfa y en las primeras 24 semanas del estudio. Tres fueron ETV confirmadas y en el caso restante (muerte súbita) no se confirmó el evento tromboembólico. Dos sujetos tenían factores de riesgo significativos (fibrilación auricular, insuficiencia cardíaca y tromboflebitis).

#### ***Población pediátrica con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis***

La exposición de pacientes pediátricos con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis en ensayos clínicos y la experiencia poscomercialización es limitada. En esta población no se han notificado reacciones adversas específicas que no se hayan mencionado anteriormente en el cuadro anterior, o que no sean coherentes con la enfermedad subyacente

#### **Notificación de sospechas de reacciones adversas**

La notificación de sospechas de reacciones adversas después de la autorización del medicamento es importante. Permite un seguimiento continuo del balance beneficio/riesgo del medicamento. Se ruega a los profesionales sanitarios que notifiquen cualquier sospecha de reacción adversa a través del número 956 320 307 y los siguientes correos electrónicos: farmacovigilancia@mklab.pe y/o direcciontecnica@mklab.pe para recibir reportes del personal de DROGUERÍA MK LAB. S.A.C. y/o de los profesionales en salud, así como reportes espontáneos de los pacientes y/o contratistas terceros.

### **4.9 Sobredosis**

El margen terapéutico de la epoetina alfa es muy amplio. La sobredosis de epoetina alfa puede producir efectos que son extensiones de efectos farmacológicos de la hormona. Se realiza una flebotomía si se producen niveles de hemoglobina muy altos. Deben proporcionarse cuidados de apoyo adicionales.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

RELIPOIETIN® es un medicamento biosimilar. La eritropoyetina es una glicoproteína que estimula, como factor estimulante de mitosis y hormona diferenciadora, la formación de eritrocitos a partir de precursores del compartimento de células madre.

RELIPOIETIN® (rHuEPO alfa) es una glicoproteína compuesta por 165 aminoácidos. Tiene un peso molecular de aproximadamente 34 kDa. ReliPoietin® se fabrica mediante tecnología de ADN recombinante. Utiliza células de mamífero en las que se ha introducido un gen de eritropoyetina. La proliferación, diferenciación y maduración de los glóbulos rojos en la médula ósea dependen de la eritropoyetina. Además, la eritropoyetina influye en la supervivencia de los progenitores de glóbulos rojos en la médula ósea. La eritropoyetina también tiene una actividad inmunomoduladora. La secuencia de aminoácidos de ReliPoietin™ es exactamente la misma que la de la eritropoyetina natural.

#### **Mecanismo de acción:**

La rHuEPO es una glicoproteína que conduce a la estimulación de la producción de glóbulos rojos. Esta hormona regula la proliferación y diferenciación de los progenitores eritroides comprometidos en la médula ósea. La liberación de reticulocitos también se ve acelerada por la rHuEPO sin alterar la duración del ciclo celular ni el número de divisiones mitóticas que intervienen en el proceso de diferenciación. También aumenta el número de precursores eritroides en desarrollo en la médula ósea. A continuación, aumenta el recuento de glóbulos rojos, la hemoglobina y el hematocrito.

### **Eficacia clínica y seguridad**

Se realizó un estudio abierto, multicéntrico y no comparativo de RELIPOIETIN<sup>®</sup> en pacientes con ERC (enfermedad renal crónica) con anemia. RELIPOIETIN<sup>®</sup> se administró a una dosis de 10000 UI semanales, un total de 9 dosis durante 9 semanas, mediante inyecciones subcutáneas o intravenosas. Los pacientes acudieron a la clínica dos veces por semana para evaluar la hemoglobina. El estudio preveía inscribir a 75 pacientes en todos los centros, de los cuales 62 debían ser evaluables. En el estudio se inscribieron 75 pacientes, de los cuales 68 fueron evaluables y se analizaron en el estudio. Alrededor del 88.2% de los pacientes respondieron al tratamiento con RELIPOIETIN<sup>®</sup>. La media de la Hb aumentó en 1.24g% y el hematocrito en 4.69% desde el inicio hasta el final de las 9 semanas de tratamiento. Los resultados fueron estadísticamente significativos ( $p < 0.0001$ ). Seis pacientes alcanzaron niveles de Hb superiores al 12g% y 36 pacientes lograron una mejora del hematocrito entre el 30-36% al final del estudio. Los 60 pacientes mostraron un aumento de 1g% en la Hb durante un período de 2 semanas de tratamiento.

En general, RELIPOIETIN<sup>®</sup> fue seguro y bien tolerado. Los acontecimientos adversos no graves notificados fueron crepitaciones bilaterales (4%), derrame articular (2.7%), edema periférico (2.7%), trastornos hepáticos (aumento de la ALT en el 2.7%), insuficiencia cardíaca congestiva (1.3%), osteoporosis (1.5%) y trastornos del sistema nervioso. 3%), osteoporosis (1.3%), paludismo (1.3%), hipertensión (1.3%), hiperparatiroidismo (1.3%), ascitis (1.3%), cataratas (1.3%), ansiedad (1.3%), aumento del recuento de eosinófilos (1.3%), sequedad de la piel (1.3%), úlceras bucales (1.3%). Se notificaron seis acontecimientos adversos graves. Los acontecimientos adversos graves notificados en el estudio fueron parada cardiorrespiratoria, insuficiencia ventricular izquierda, disnea, edema pulmonar, infección del tracto respiratorio inferior y convulsiones. Se concluyó que Relipoitein<sup>®</sup> es un fármaco seguro y eficaz para el tratamiento de la anemia de la enfermedad renal crónica.

También se realizó un estudio prospectivo, multicéntrico, multinacional, aleatorizado, doble ciego y de grupos paralelos, en el que se comparó la biosimilitud terapéutica de la eritropoyetina de Reliance Life Sciences (RLS) (brazo del estudio 11) con el producto innovador (brazo de referencia) cuando se administra por vía intravenosa a pacientes sometidos a hemodiálisis crónica y en tratamiento de mantenimiento con eritropoyetina para la anemia asociada a la enfermedad renal terminal (ERT). Se inscribieron en el estudio 188 pacientes, de entre 18 y 75 años, en todos los centros. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir el brazo de estudio/de referencia, en una proporción de 3:1, a una dosis que coincidiera con su dosis de pre-mantenimiento, de los regímenes de productos de referencia durante la hemodiálisis. La primera mitad del estudio se desarrolla durante 24 semanas (fase doble ciega), y la segunda mitad del estudio (fase abierta) se desarrollará durante un período de 24 semanas, de modo que se obtendrán datos comparativos de todos los pacientes durante un período de tratamiento de 12 meses (24 + 24 semanas). Cada sujeto recibió el producto de estudio/de referencia tres veces por semana durante un total de 24. Cada sujeto recibió el fármaco del estudio (10.000 UI/mL) por vía intravenosa, tres veces por semana, a una dosis que coincidiera con su dosis semanal del fármaco de referencia antes del estudio (rango 900 UI – 16.000 UI) durante un total de 24 semanas y está previsto que complete 48 semanas del estudio. Los cambios en la dosis de EPO se llevaron a cabo cuando se comprobó que el nivel de hemoglobina estaba por encima o por debajo del rango objetivo (10-12g/dl).

En el brazo del estudio, al inicio el nivel medio de Hb era de 10.98 gm/dl (rango 9.80, 12.10) y la dosis media semanal de eritropoyetina era de 5418.3 UI. Esto cambió a 10,66 gm/dl (rango 6.20, 12.90) y la dosis media semanal de eritropoyetina titulada fue de 5649.3 UI al final de la fase doble ciega. El cambio medio observado en el nivel de Hb fue de -0.31 gm/dl, que fue estadísticamente



significativo ( $p=0.0051$ ). En el brazo de referencia, el nivel medio de Hb al inicio fue de 11,05 gm/dl (rango 10.0, 12.40) y la media de eritropoyetina semanal titulada fue de 5548.9 UI. Esto cambió a 11,01 gm/dl (rango 7.90, 13.70) y la dosis media semanal de eritropoyetina titulada fue de 5189.8 UI al final de la fase de doble ciego. El cambio medio observado en el nivel de Hb fue de -0,05 gm/dl, que no fue estadísticamente significativo ( $p = 0.8271$ ). Según la directriz revisada (CHMP/94526/05), la diferencia media de tratamiento al mínimo cuadrado entre el brazo del estudio y el de referencia fue de -0.1015 y su IC del 95% fue de -0.4243, 0.2214. Estos resultados están dentro del rango (-0.5 a +0.5) especificado en la guía, lo que es adecuado para demostrar la biosimilitud. El cambio medio observado en la dosis media semanal de eritropoyetina titulada en el brazo de estudio y en el de referencia fue de 231.0 UI ( $p=0.3295$ ) y -359.1 UI ( $p=0.4057$ ). Los cambios en ambos brazos no fueron estadísticamente significativos.

En el análisis secundario de eficacia, en el brazo del estudio, el cambio medio observado en el valor medio del hematocrito (Hct) desde el inicio hasta el final de la fase de doble ciego fue de -0.91 %, lo cual fue estadísticamente significativo ( $p=0.0007$ ). En el brazo de referencia, el cambio medio observado en el valor medio de Hct desde el inicio hasta el final de la fase de doble ciego fue de -0,64%, lo que no fue estadísticamente significativo ( $p=0.3126$ ). En el brazo del estudio, el cambio medio observado en el recuento medio de glóbulos rojos (RBC) desde el inicio hasta el final de la fase de doble ciego fue de -0.15 T/l, lo que fue estadísticamente significativo ( $p<0.0001$ ). En el brazo de referencia, el cambio medio observado en el recuento medio de glóbulos rojos desde el inicio hasta el final de la fase de doble ciego fue de -0.11 T/l, lo que no fue estadísticamente significativo ( $p=0,1008$ ). En el brazo del estudio, el cambio medio observado en el recuento medio de reticulocitos desde el inicio hasta el final de la fase de doble ciego fue de -0.07 %, lo que no fue estadísticamente significativo ( $p=0.1228$ ). En el brazo de referencia, el cambio medio observado en el recuento medio de reticulocitos desde el inicio hasta el final de la fase de doble ciego fue de -0.07%, lo que no fue estadísticamente significativo ( $p=0,4661$ ). En el brazo del estudio, hubo 3 (2.1%) pacientes cuyos niveles de Hb se mantuvieron dentro del rango objetivo (10 -12 g/dl) durante toda la fase de doble ciego y 139 (97.9%) pacientes cuyo nivel de Hb se desvió fuera del rango objetivo durante la fase de doble ciego. En el brazo de referencia no hubo pacientes con niveles de Hb que se mantuvieran dentro del rango objetivo durante la fase doble ciega del estudio. En el brazo del estudio, 114 pacientes (los que completaron la visita final del estudio) permanecieron dentro del rango objetivo durante una media de 5,2 semanas (rango 0.1, 23.1). En el brazo de referencia, 37 pacientes (los que completaron la visita final del estudio) permanecieron dentro del rango objetivo durante una media de 4.5 semanas (rango 0.1, 15.6). Según el análisis de subconjuntos, de acuerdo con las directrices revisadas, los dos productos, el de estudio y el de referencia, resultaron ser terapéuticamente biosimilares.

De la población total de seguridad (142 en el brazo del estudio y 46 en el brazo de referencia), 101 (71.13%) pacientes del brazo del estudio y 34 (73.91%) pacientes del brazo de referencia tuvieron al menos un acontecimiento adverso durante la fase doble ciega del estudio. Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron diarrea, náuseas, dolor abdominal, vómitos, dolor torácico, fiebre, debilidad, fatiga, escalofríos, neumonía, infección del tracto respiratorio superior, fístula arteriovenosa, calambres musculares, ansiedad, hipertensión e hipotensión. De la población total de seguridad (142 en el brazo del estudio y 46 en el brazo de referencia), en el brazo del estudio, 101 (71.13%) pacientes [76 (53.52%) leves, 19 (13.38%) moderados, 6 (4.23%) graves] tuvieron al menos un acontecimiento adverso. En la referencia, 34 (73.91%) pacientes [29 (63.04%) leves, 5 (10.87%) moderados] tuvieron al menos un acontecimiento adverso. Hubo 1 (2.2%) paciente con un acontecimiento potencialmente mortal. Hubo 2 (1.4%) muertes en el brazo del estudio, ambas no relacionadas con el fármaco del estudio. De la población total de seguridad (142 en el brazo del estudio y 46 en el brazo de referencia), hubo 67 EAS notificados en 51 pacientes. En el brazo del estudio, se notificaron 45 EAS en 37 (26.1%) pacientes [13 (9.2%) leves, 12 (8.5%) moderados, 10 (7.0%) graves y 2 (1.4%) muertes] y en el brazo de referencia, 22 EAS en 14 (30.4%) pacientes [3 (6.5%) leves, 9 (19.6%) moderados, 1 (2.2%) grave, 1 (2.2%) evento potencialmente mortal] durante la fase doble ciego del estudio. En el brazo del estudio, dos pacientes tuvieron EAS relacionados con el fármaco del estudio. Hubo 2 (1.4%) muertes en el brazo del estudio durante la fase doble ciego del estudio y ambas no estaban relacionadas con el fármaco del estudio. No se informó de ninguna

muerte en el brazo de referencia. Cuatro pacientes, 3 en el brazo del estudio y 1 en el brazo de referencia, abandonaron el estudio debido a acontecimientos adversos emergentes del tratamiento. Todos los demás acontecimientos adversos significativos se recuperaron antes del final de la fase de doble ciego. En los demás datos de laboratorio clínico, no se observó ningún cambio medio clínicamente significativo desde el inicio hasta las visitas posteriores. En el brazo del estudio, el nivel medio de ferritina sérica aumentó a las 4 semanas en comparación con el valor inicial y continuó disminuyendo hasta el final de la fase de doble ciego, mientras que en el brazo de referencia, el nivel medio de ferritina sérica también aumentó ligeramente a las 4 semanas en comparación con el valor inicial y se situó por debajo del valor inicial en las visitas posteriores. El nivel medio de hierro disminuyó desde el inicio hasta las visitas posteriores en ambos brazos, pero la disminución media fue mayor en el brazo de referencia. No hubo un cambio medio clínicamente significativo en el nivel de transferrina. A los 6 meses, todos los pacientes de ambos brazos de tratamiento tenían resultados negativos en el ensayo de anticuerpos anti-EPO en suero. El tratamiento con el fármaco del estudio fue seguro y fácil de administrar. La frecuencia de los acontecimientos adversos fue comparable en ambos grupos. Ninguna de las dos muertes estuvo relacionada con la medicación del estudio.

En general, el estudio demostró que los productos del estudio y de referencia eran terapéuticamente biosimilares en el mantenimiento de la hemoglobina cuando se administraban por vía intravenosa a pacientes sometidos a hemodiálisis crónica y en tratamiento de mantenimiento con eritropoyetina para la anemia asociada a la enfermedad renal terminal (ERT). El perfil de seguridad del medicamento biosimilar en estudio fue comparable al de referencia.

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

La eliminación de la rHuEPO administrada por vía intravenosa sigue una cinética de primer orden con una vida media circulante de entre 4 y 13 horas en adultos y pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica. Dentro del intervalo de dosis terapéuticas, los niveles detectables de eritropoyetina plasmática se mantienen durante al menos 24 horas. Los niveles séricos máximos se alcanzan entre 5 y 24 horas y disminuyen lentamente tras la administración subcutánea de rHuEPO. La vida media no varió significativamente entre los pacientes adultos no sometidos a diálisis con niveles de creatinina sérica superiores a 3 mg/dL y los pacientes adultos mantenidos en diálisis.

### Vía intravenosa

La medición de la eritropoyetina tras la administración intravenosa de dosis múltiples reveló una vida media de aproximadamente 4 horas en voluntarios sanos y una vida media algo más prolongada de aproximadamente 5 horas en pacientes con insuficiencia renal. Se ha notificado una vida media de aproximadamente 6 horas en niños.

### Vía subcutánea

Tras la inyección subcutánea, los niveles séricos de eritropoyetina son mucho más bajos que los alcanzados tras la inyección intravenosa; los niveles aumentan lentamente y alcanzan un pico entre 12 y 18 horas después de la dosis. El pico es siempre muy inferior al alcanzado por vía intravenosa (aproximadamente 1/20 del valor).

No hay acumulación: los niveles siguen siendo los mismos, tanto si se determinan 24 horas después de la primera inyección como 24 horas después de la última.

La vida media es difícil de evaluar para la vía subcutánea y se estima en unas 24 horas. La biodisponibilidad de la eritropoyetina inyectable subcutánea es mucho menor que la del medicamento intravenoso y es de aproximadamente un 20%.

## **5.3 Datos preclínicos de seguridad**

Toxicología:

Los resultados de los estudios toxicológicos agudos de dosis única elevada (2500 UI, 10000 UI/kg) realizados en perros y ratas para ReliPoin® no mostraron intolerancia local ni toxicidad sistémica.

Indicó una reducción del porcentaje de reticulocitos al final del período de observación, que era una posible consecuencia del agotamiento de la eritropoyesis tras la alta estimulación inicial. No se realizaron estudios de seguridad, farmacología, teratogenicidad, mutagenicidad y carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo. Existen informes contradictorios en la literatura sobre si la eritropoyetina puede desempeñar un papel importante como proliferador de tumores. Estos informes se basan en hallazgos in vitro a partir de muestras de tumores humanos, pero tienen una importancia incierta en la situación clínica.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Fosfato dibásico de sodio dodecahidrato

Fosfato monobásico de sodio dihidratado

Glicina

Polisorbato 20

Cloruro de sodio

Agua para inyección

### **6.2 Incompatibilidades**

A falta de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

### **6.3 Vida útil**

36 meses

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Almacenar en una refrigeradora (2°C-8°C). Este intervalo de temperatura debe mantenerse estrictamente hasta la administración al paciente. Almacenar en el envase original para protegerlo de la luz. No congelar ni agitar.

Para su uso ambulatorio, el paciente puede sacar ReliPoietin® del refrigerador y guardarlo a una temperatura no superior a 25°C durante un único período de hasta 3 días.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Jeringa prellenada de vidrio de tipo I con una aguja de inyección de acero fija y un tapón del émbolo con revestimiento inerte similar al PTFE. Puede que no se comercialicen todos los tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

ReliPoietin® no debe utilizarse

- si la solución está turbia o hay partículas en ella.
- si el precinto está roto.
- si la solución/jeringa se ha congelado accidentalmente.
- si se ha producido una avería en el refrigerador.

Las jeringas prellenadas están listas para su uso, y están diseñadas para un solo uso. La jeringa prellenada no debe agitarse. Las jeringas están provistas de anillos de graduación para permitir un uso parcial en caso necesario. Cada anillo de graduación corresponde a un volumen de 0.1 mL. Tome

sólo una dosis de ReliPoietin® de cada jeringa desechando la solución no deseada antes de la inyección.

Cualquier producto no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

#### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

DROGUERIA MK LAB S.A.C

#### **FABRICANTE**

Reliance Life Sciences Pvt. Ltd.

Plant-2, Dhirubhai Ambani Life Sciences Centre (DALC),

R-282, TTC Area of MIDC, Thane Belapur Road,

Rabale, Navi- Mumbai, India. 400701

#### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Formulario 46 # MF-696/08, en India.

RS N° BE-00856 - Perú

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

02 de junio de 2008 en la India.

18-04-2012 Perú

#### **10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO**

Junio 2022