

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	ior® EPOCIM 5000. (Eritropoyetina humana recombinante tipo alfa).
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución para inyección, SC o IV.
<b>Fortaleza:</b>	5000 UI.
<b>Presentación:</b>	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro con 1 mL. Estuche por 10 bulbos de vidrio incoloro con 1 mL cada uno.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	Centro de Inmunología Molecular (CIM), La Habana, Cuba.
<b>Fabricante, país:</b>	1. Centro de Inmunología Molecular (CIM), La Habana, Cuba. Planta 1. <i>Ingrediente Farmacéutico Activo.</i>  Planta 3. <i>Formulación, llenado, envase.</i>
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	B-17-146-B03.
<b>Fecha de inscripción:</b>	25 de octubre de 2017.
<b>Composición:</b>	
Cada bulbo contiene:	
Eritropoyetina humana recombinante tipo alfa	5000 UI
Albúmina humana	
Citrato de sodio	
Cloruro de sodio	
Ácido cítrico	
Polisorbato 20	
Agua para inyección	
<b>Plazo de validez:</b>	36 meses.
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar entre 2 y 8 °C. Protegido de la luz. No congelar, no agitar.
<b>Indicaciones terapéuticas:</b>	

### *Tratamiento de la anemia renal crónica*

ior® EPOCIM está indicado en el tratamiento de la anemia sintomática asociada con la insuficiencia renal crónica (incluyendo los pacientes en diálisis y pacientes en pre diálisis). Su objetivo es incrementar o mantener el nivel de eritrocitos en sangre, que se manifiesta o expresa por el nivel de hematocrito o de hemoglobina, y, por lo tanto, reducir el número de transfusiones necesarias en estos pacientes.

#### *Tratamiento de la anemia de pacientes con SIDA en régimen terapéutico con zidovudina*

ior® EPOCIM está indicado en pacientes con SIDA en régimen terapéutico con zidovudina para elevar o mantener el nivel de eritrocitos en sangre, que se manifiesta o expresa por el nivel de hematocrito o de hemoglobina, y, por lo tanto, reducir el número de transfusiones necesarias en estos pacientes.

#### *Tratamiento de la anemia en pacientes oncológicos con tratamiento de quimioterapia*

ior® EPOCIM está indicado para el tratamiento de la anemia en pacientes con tumores malignos no mieloides, donde la anemia es debido al efecto de la quimioterapia mielosupresora concomitante.

#### *Profilaxis y tratamiento de la anemia de la prematuridad*

ior® EPOCIM está indicado en la prevención y tratamiento de la anemia en prematuros con un peso al nacer menor de 1500 g y edad gestacional menor de 34 semanas. Su principal objetivo es disminuir los requerimientos transfusionales, evitando la exposición del neonato a múltiples donantes y el riesgo asociado a dicha exposición.

#### **Contraindicaciones:**

- Pacientes que padecen de hipertensión no controlada.
- Pacientes que presenten hipersensibilidad a productos derivados de células superiores.
- Pacientes que presenten hipersensibilidad a la albúmina humana.

#### **Precauciones:**

##### *General*

La administración parenteral de cualquier producto biológico debe ser cuidadosa y se tomarán las precauciones debidas en caso de alergia o de reacción inesperada.

Antes y durante el tratamiento con ior® EPOCIM debe evaluarse el estado del hierro corporal. Todos los pacientes requerirán suplemento de hierro para una eritropoyesis efectiva.

No administrar por infusión intravenosa conjuntamente con otras soluciones de medicamentos.

Otros agentes estimulantes de la eritropoyesis han reportado un incremento del riesgo de muerte y reacciones adversas graves cardiovasculares, tales como infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.

##### *Pacientes con enfermedad renal crónica*

- Hipertensión: En los pacientes con enfermedad renal es muy importante el control de la tensión arterial. Es recomendable que la dosis de ior® EPOCIM se disminuya si el nivel de incremento de hemoglobina excede en 1 g/dL en cualquier período de 2 semanas (Ver Reacciones adversas).
- Convulsiones: Ha sido reportada 1 convulsión en un paciente tratado con ior® EPOCIM. Se recomienda que se disminuya la dosis de ior® EPOCIM si la hemoglobina se ha incrementado en 1 g/dL en un período cualquiera de 2 semanas (Ver Reacciones adversas).
- Eventos tromبóticos: Durante la hemodiálisis, los pacientes en tratamiento con ior® EPOCIM pueden requerir un incremento de anticoagulantes para prevención del sistema de coagulación del riñón artificial (ver Reacciones adversas).

##### *Pacientes con SIDA en régimen terapéutico con zidovudina y pacientes con cáncer*

En este grupo de pacientes el tratamiento con ior® EPOCIM no ha sido vinculado con exacerbación de hipertensión, convulsiones ni eventos tromбóticos.

### *Pacientes con cáncer*

Otros agentes estimulantes de la eritropoyesis reportan una mayor incidencia de reacciones tromboembólicas, algunas graves y mortales, en este grupo de pacientes.

También se ha descrito aumento de la mortalidad y aumento del riesgo de progresión tumoral o recurrencia en pacientes con cáncer.

ior<sup>®</sup> EPOCIM está indicado en pacientes con anemia sintomática asociada a la quimioterapia y cuando los niveles de hemoglobina sean inferiores a 10 g/dL; no se recomienda su uso preventivo en pacientes con cifras normales de hemoglobina al inicio del tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia.

En estos pacientes, antes de iniciar el tratamiento con ior<sup>®</sup> EPOCIM se deben descartar otras causas, como por ejemplo el déficit de hierro, sangrados y hemólisis.

No existen evidencias que avalen el papel de este agente hematopoyético en la mejora de la supervivencia o de la respuesta al tratamiento.

### *Pacientes recién nacidos pre-términos*

En este grupo de pacientes el tratamiento con ior<sup>®</sup> EPOCIM no ha sido vinculado con exacerbación de hipertensión, convulsiones ni eventos trombóticos. Su utilización deberá estar estrictamente ajustada a criterio de las guías de tratamiento de la anemia del recién nacido pre-término.

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

- El tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis debe ser personalizado, se deben utilizar las dosis más bajas que permitan reducir el número de transfusiones sanguíneas y disminuir el riesgo de ocurrencia de eventos cardiovasculares graves.
- No administrar por infusión intravenosa conjuntamente con otras soluciones de medicamentos.

### **Efectos indeseables:**

#### *Pacientes con enfermedad renal crónica*

En 2 estudios clínicos fase I/II finalizados (total de pacientes tratados: 49), presentaron hipertensión el 16 % de los pacientes tratados con ior<sup>®</sup> EPOCIM. El agravamiento de la hipertensión arterial preexistente fue controlado en todos los casos con incremento de las dosis de las drogas anti-hipertensivas.

En 5 estudios clínicos fase III y fase IV (total de pacientes tratados: 944) se presentaron, con incidencia  $\geq 5$  %, los siguientes eventos adversos: hipotensión (9.76 %), hipertensión (7.17 %) y dolor de cabeza (7.84 %). En los ensayos clínicos realizados en pacientes con enfermedad renal crónica se reportó un 1.4 % de eventos adversos graves relacionados con ior<sup>®</sup> EPOCIM, que incluyen: enfermedad cerebrovascular hemorrágica (0.23 %), infarto agudo de miocardio (0.19 %), sepsis generalizada (0.11 %), sepsis hematógena (0.07 %), angina inestable (0.03 %), paro cardio-respiratorio (0.03 %), shock mixto infarto miocardio (0.03 %), shock mixto pericarditis hemorrágica (0.03 %), sangramiento intracraneal (0.03 %), edema agudo del pulmón (0.03 %), hipertensión acelerada (0.03 %), bacteriemia (0.03 %), endocarditis infecciosa (0.03 %), accidente vascular encefálico (isquemia) (0.03 %), trombosis arterial mesentérica (0.03 %) e insuficiencia hepática (0.03 %).

#### *Pacientes con anemia por quimioterapia y/o radioterapia*

En dos estudios clínicos fase IV (total de pacientes tratados: 495), se presentaron con incidencia  $\geq 5$  %, los siguientes eventos adversos: fiebre (13.81 %), dolor sitio inyección (10.81 %), dolor óseo (9.61 %), síndrome pseudo-gripal (6.91 %), pérdida de peso (6.61 %) y vómitos (5.10 %). En los pacientes oncológicos tratados en estos dos ensayos clínicos se reportó un 2.1 % de eventos adversos graves

relacionados con ior<sup>®</sup> EPOCIM que incluyen: trombocitopenia (0.90 %), neutropenia (0.90 %) y equimosis / hematoma (0.30 %).

#### *Pacientes con SIDA en tratamiento con zidovudina*

Los eventos adversos reportados en ensayos clínicos con eritropoyetina en pacientes con SIDA tratados con zidovudina, estuvieron relacionados con la progresión de la enfermedad. Se ha registrado una incidencia de eventos adversos superior o igual a 10 % y no hubo diferencia significativa entre los grupos de pacientes tratados con eritropoyetina y los tratados con placebo. Los eventos que han sido registrados son: fiebre, cefalea, tos, diarrea, erupción, congestión respiratoria, náuseas, disnea, astenia y mareos. El tratamiento con eritropoyetina no ha sido asociado con incremento de la incidencia de infecciones oportunistas ni mortalidad. La incidencia de convulsiones en este grupo de pacientes se relaciona con patologías subyacentes como meningitis o neoplasias cerebrales y no con el tratamiento con eritropoyetina.

#### *Pacientes recién nacidos pre-términos de muy bajo peso al nacer*

En un estudio clínico fase III no controlado (total de pacientes tratados: 72), la mayoría de los eventos adversos reportados obedecieron a la condición de prematuridad y bajo peso al nacer. Los eventos adversos notificados, con incidencia  $\geq 5$  % fueron: infección respiratoria alta (16.7 %), sepsis tardía (13.9 %), intertrigo moniliásico (13.9 %) y reflujo gastroesofágico (8.3 %).

En este estudio clínico se reportó un evento adverso grave relacionado con ior<sup>®</sup> EPOCIM, este evento consistió en una retinopatía de la prematuridad que fue reversible.

#### *Otros efectos secundarios relevantes desde el punto de vista clínico*

**Convulsiones:** La incidencia de crisis convulsivas es aproximadamente de 2.5 % en pacientes en diálisis tratados con eritropoyetina, Aunque esta cifra es realmente baja, parece haber una tendencia a que se incremente el riesgo de convulsiones en los primeros 90 días del tratamiento.

**Eventos trombóticos:** Durante la hemodiálisis, los pacientes en tratamiento con ior<sup>®</sup> EPOCIM pueden requerir un incremento de anticoagulantes para la prevención del sistema de coagulación de riñón artificial. No se ha relacionado estadísticamente el incremento del hematocrito y la incidencia de eventos trombóticos (incluyendo trombosis de acceso vascular). En los ensayos clínicos, la incidencia anual de trombo de acceso vascular ha sido de 0.25 por paciente / año, incidencia que no es mayor que en los pacientes no tratados que se someten a tratamiento dialítico. Se han reportado, muy raramente, eventos serios de tromboembolismo, incluyendo tromboflebitis migratoria, trombosis microvascular, émbolo pulmonar y trombosis de la arteria de la retina. En general, la frecuencia ha sido de 0.0001 eventos por pacientes / año.

**Reacciones alérgicas:** No se han reportado reacciones alérgicas ni anafilácticas durante la administración de ior<sup>®</sup> EPOCIM.

No se han notificado casos con aplasia pura de células rojas (APCR).

#### **Posología y modo de administración:**

Las dosis de ior<sup>®</sup> EPOCIM a administrar deberán ser las más bajas para reducir el número de transfusiones en los pacientes tratados.

#### *Pacientes con insuficiencia renal crónica*

Dosis inicial: 50 a 100 UI/kg 3 veces a la semana (adultos); 50 UI/kg 3 veces a la semana (niños en diálisis), vía intravenosa (iv) o subcutánea (sc). Es preferible la administración intravenosa en aquellos pacientes en los que el acceso vascular esté habitualmente disponible (pacientes en hemodiálisis), dejando la vía subcutánea para el resto de los pacientes (diálisis peritoneal o pacientes en pre-diálisis).

Ajuste de dosis: no debe realizarse más de una vez en un mes, sino es clínicamente imprescindible.

Reducir dosis: cuando la hemoglobina se incremente más de 1 g/dL en un período de 2 semanas.

Incrementar dosis: cuando la hemoglobina no se incremente más de 1 g/dL después de 4 semanas de tratamiento.

Dosis de mantenimiento: se individualizará para cada paciente con el fin de disminuir las necesidades de transfusiones.

Interrupción del tratamiento: aumento de la hemoglobina > 2 g/dL al mes o cifras de hemoglobina por encima de 11 g/dL.

Recomendación de suplemento de hierro: bisemanal, por vía intravenosa.

Respuesta disminuida o retardada: analizar el nivel de reserva de hierro u otra posible etiología de la anemia.

#### *Pacientes con SIDA en tratamiento con zidovudina*

Dosis inicial: 100 UI/kg, tres veces por semana durante 8 semanas, si nivel de eritropoyetina endógena es menor que 500 mUI/mL y el de zidovudina menor que 4 200 mg semanal.

Ajuste de dosis: no debe realizarse más de una vez en un mes, sino es clínicamente imprescindible.

Reducir dosis: cuando la hemoglobina se encuentre cerca de 12 g/dL o la hemoglobina se incremente más de 1 g/dL en un período de 2 semanas.

Incrementar dosis: cuando la hemoglobina no se incremente después de 8 semanas de terapia, hasta alcanzar los niveles necesarios para disminuir las transfusiones. Incrementar en 50 ó 100 UI/kg a intervalos de 4 a 8 semanas, sólo hasta 300 UI/kg.

Dosis mayores no son recomendadas.

Dosis de mantenimiento: se individualizará para cada paciente con el fin de disminuir las necesidades de transfusiones.

Recomendación de suplemento de hierro: A baja dosis, por vía oral.

#### *Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer en régimen de quimioterapia*

Dosis inicial:

Uso Adultos: 150 UI/kg/dosis 3 veces a la semana ó 40 000 UI semanal, vía intravenosa o subcutánea hasta completar el curso de la quimioterapia (4 a 8 semanas).

Uso Pediátrico: 600 UI/kg/semana, intravenosa ó 150 UI/kg 3 veces a la semana, vía intravenosa o subcutánea, hasta completar el curso de la quimioterapia (4 a 8 semanas).

Incrementar dosis cuando:

Uso Adultos: escalado de dosis a 20 000 UI/dosis (300UI/kg/dosis), 3 veces a la semana, hasta completar las 8 semanas. Sólo si al cabo de 4 semanas de tratamiento la hemoglobina se ha incrementado menos de 1 g/dL y permanece por debajo de 10 g/dL.

Uso pediátrico: incremento hasta 900 UI/kg IV o 300 UI/kg, subcutánea, 3 veces a la semana, si el valor de hemoglobina no se incrementa al menos hasta 10 g/L a las 4 semanas de tratamiento según el valor de la hemoglobina basal.

Interrupción del tratamiento: si los niveles de hemoglobina exceden los niveles necesarios para evitar transfusiones, o si al cabo de las 8 semanas de tratamiento no hay respuesta al tratamiento medida por los niveles de hemoglobina, o si se requiere transfusión.

Recomendación de suplemento de hierro concomitante con eritropoyetina

Adultos: bisemanal, por vía oral.

Pediátrico: dosis oral entre 3 - 6 mg/kg diario, durante las 8 semanas de tratamiento.

*Pacientes recién nacidos pre-términos de muy bajo peso al nacer*

Dosis inicial: A partir de los 7 - 15 días de vida si presenta una ingesta de al menos 50 mL/kg/día, 900 U/kg/semana (300UI/Kg, 3 veces por semana), por vía subcutánea, hasta 40 semanas de edad gestacional corregida o hasta el egreso.

Recomendación de suplemento de hierro y vitaminas concomitante con ior® EPOCIM

Asociar suplemento de hierro, comenzando por 4 mg/kg e ir incrementando la dosis hasta alcanzar los 6 mg/kg/día y suplemento vitamínico incluyendo vitamina E, cobre y folato.

#### **Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

No existen evidencias que indiquen que el tratamiento con ior® EPOCIM altere el metabolismo de otras drogas.

#### **Uso en embarazo y lactancia:**

No existen estudios adecuados y bien controlados que describan el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis durante el embarazo. Existe un reporte de uso en el embarazo con ior® EPOCIM en una paciente gestante con insuficiencia renal crónica, en el que se logró una evolución satisfactoria del embarazo sin aparición de efectos secundarios en la madre ni el recién nacido.

En reproducción animal y estudios de toxicidad para el desarrollo, los efectos fetales adversos ocurrieron cuando ratas embarazadas recibieron epoetina alfa a dosis aproximadas a las dosis iniciales recomendadas en la clínica. ior® EPOCIM debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. ior® EPOCIM debe ser administrado durante los períodos de embarazo y lactancia sólo en caso estrictamente necesario y si existe un balance riesgo - beneficio adecuado para la madre y el feto.

No se conoce si ior® EPOCIM puede causar perjuicios fetales al ser administrado a mujeres embarazadas o bien si puede afectar la capacidad reproductora.

#### **Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:**

No se han realizado estudios sobre los efectos de ior® EPOCIM en la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinarias. No se espera algún efecto considerando el mecanismo de acción y el conocido perfil de seguridad toxicológica de ior® EPOCIM.

#### **Sobredosis:**

La cantidad máxima de ior® EPOCIM que puede ser administrada en dosis simple o múltiple no ha sido determinada. Se han administrado dosis superiores a 1500 UI/kg, tres veces por semana. Este tratamiento puede producir policitemia si no se monitorea cuidadosamente la hemoglobina y se ajustan las dosis.

#### **Propiedades farmacodinámicas:**

ior® EPOCIM es una eritropoyetina humana recombinante que contiene 165 aminoácidos y es obtenida por tecnología de ADN recombinante. Posee un peso molecular de 34.000 Dalton y es producida por

células superiores en las cuales el gen de la eritropoyetina humana ha sido transfectado. El producto contiene una secuencia de aminoácidos idéntica a la de la eritropoyetina natural. La eritropoyetina es una glicoproteína que estimula, como factor hormonal de estimulación mitótica y diferenciación, la formación de eritrocitos desde los precursores del compartimento celular de origen.

### **Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

#### *Pacientes con insuficiencia renal crónica*

La producción endógena de eritropoyetina normalmente es regulada por el nivel de oxigenación de los tejidos. La hipoxia y la anemia, generalmente incrementan la producción de eritropoyetina, que en cambio, estimula la eritropoyesis. En sujetos normales, los niveles plasmáticos de eritropoyetina oscilan en el rango de 0.01 a 0.03 U/mL y se puede incrementar hasta 1000 veces durante períodos de hipoxia o anemia, en cambio, en pacientes con insuficiencia renal crónica, la producción de eritropoyetina endógena es deficiente y aunque la patogenia de la anemia en estos pacientes es multifactorial, es esta deficiencia la causa primaria. La insuficiencia renal crónica es la situación clínica en la cual ocurre una disminución progresiva y usualmente irreversible de la función renal y se presenta anemia como secuela de la disfunción renal. Los pacientes en estadio final de insuficiencia renal requieren de diálisis o trasplante para su sobrevivencia.

Se ha demostrado que la eritropoyetina estimula la eritropoyesis en pacientes anémicos, tanto los que se someten a diálisis, como los que no lo están regularmente. La primera evidencia de respuesta a la eritropoyetina es el incremento en el conteo de reticulocitos en los primeros 10 días de tratamiento, seguido de un incremento en el conteo de células rojas, hemoglobina y hematocrito generalmente en las siguientes 2- 6 semanas.

Debido al tiempo requerido para la eritropoyesis, se requieren varios días para que los progenitores eritroides maduren y sean liberados a la circulación. El incremento significativo de la hemoglobina se observa pasadas dos semanas y pudiera requerir hasta 6 semanas en algunos pacientes. La tasa de incremento de la hemoglobina varía entre pacientes y depende de la dosis de eritropoyetina, con un rango terapéutico entre 50 a 300 UI/kg tres veces por semana. No se observa una respuesta biológica superior a dosis que excedan las 300 UI/kg tres veces por semana. Otros factores que afectan la tasa y extensión de la respuesta incluyen la disponibilidad de reservas de hierro, la hemoglobina basal y la presencia de comorbilidades.

#### *Pacientes con SIDA*

El desarrollo de la anemia en los pacientes con SIDA está potenciado por el tratamiento con zidovudina, requiriendo, por este motivo, transfusiones. En estos pacientes, la respuesta depende del nivel endógeno de la molécula; si el paciente tiene niveles de eritropoyetina endógena inferiores a 500 mU/mL, debe responder al tratamiento. La respuesta a la eritropoyetina en pacientes con infección por VIH tratados con zidovudina puede reducir las necesidades de transfusiones e incrementar el hematocrito.

#### *Pacientes con cáncer*

La anemia es frecuentemente un síntoma concomitante en pacientes con cáncer. El origen obedece a una combinación de factores, donde los efectos tóxicos directos de los agentes quimioterapéuticos utilizados juegan un rol importante. Si el paciente tiene niveles de eritropoyetina endógena superiores a 200 mU/mL, no debe responder al tratamiento.

#### *Recién nacidos pre-términos*

Los neonatos prematuros con pesos inferiores a 1500 g son objeto de transfusiones durante su ingreso en las unidades de neonatología como consecuencia de las múltiples determinaciones analíticas

realizadas, asociándose además una baja producción de eritropoyetina. La administración de eritropoyetina disminuye los requerimientos transfusionales en esta población.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

*Modo*

1. No agitar el contenido del bulbo. Una agitación vigorosa puede desnaturalizar la glicoproteína y afectar su actividad biológica.
2. Todo producto de uso parenteral debe ser examinado visualmente para identificar si no existe algún producto particulado y si se conserva incoloro.
3. Utilizando técnicas asépticas, proceder a colocar una aguja estéril en una jeringa estéril. Eliminar la cubierta flip-off del bulbo que contiene ior® EPOCIM y limpiar la parte superior con un desinfectante. Insertar la aguja en el bulbo y extraer el contenido del frasco.
4. No diluir el contenido del bulbo ni mezclarlo con otros medicamentos.

**Fecha de aprobación / revisión del texto: 2017-11-08.**