

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada mL contiene:

Epoetina Alfa 2000 UI

Producida por tecnología de ADN recombinante en línea celular de ovario de hámster chino (CHO)

“Producto Biológico Similar”

Para consultar la lista de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución Inyectable

4. INFORMACIÓN CLÍNICA

4.1. Indicaciones Terapéuticas

- ***Anemia debida a enfermedad renal crónica***
EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable está indicado para el tratamiento de la anemia debida a enfermedad renal crónica (ERC), incluidos pacientes en diálisis y no en diálisis, para disminuir la necesidad de transfusión de glóbulos rojos (GR).
- ***Anemia debida a la zidovudina en pacientes con infección de VIH***
EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable está indicado para el tratamiento de la anemia debida a la zidovudina administrada a ≤ 4200 mg/semana en pacientes con infección de VIH con niveles séricos endógenos de eritropoyetina ≤ 500 mUI/mL.
- ***Anemia debida a la quimioterapia en pacientes con cáncer***
EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable está indicado para el tratamiento de la anemia en pacientes con neoplasias malignas no mieloides donde la anemia se debe al efecto de la quimioterapia mielosupresora concomitante y, tras el inicio, hay un mínimo de dos meses adicionales de quimioterapia planificada.
- ***Reducción de las transfusiones alogénicas de glóbulos rojos en pacientes sometidos a cirugía electiva no cardíaca y no vascular***
EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable está indicado para reducir la necesidad de transfusiones de GR alogénicos en pacientes con hemoglobina perioperatoria > 10 a ≤ 13 g/dL que presentan un alto riesgo de pérdida de sangre perioperatoria por cirugía electiva no cardíaca y no vascular. EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable no está indicado en pacientes que estén dispuestos a donar sangre autóloga antes de la operación.

Limitaciones de uso

EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable no ha demostrado que mejore la calidad de vida, la fatiga o el bienestar del paciente.

EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable no está indicado para su uso en:

- En pacientes con cáncer que reciben agentes hormonales, productos biológicos o radioterapia, a menos que también reciban quimioterapia mielosupresora concomitante.
- En pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora cuando el resultado previsto es la curación.

- En pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora en los que la anemia puede controlarse mediante transfusión.
- En pacientes programados para una intervención quirúrgica que estén dispuestos a donar sangre autóloga.
- En pacientes sometidos a cirugía cardíaca o vascular.
- Como sustituto de las transfusiones de GR en pacientes que requieren una corrección inmediata de la anemia.

4.2. Dosis y Vía de Administración

Dosis

Evaluación de reservas de hierro y factores nutricionales

Evaluar las reservas de hierro en todos los pacientes antes y durante el tratamiento. Administrar terapia suplementaria de hierro cuando la ferritina sérica es inferior a 100 mcg/L o cuando la saturación de transferrina sérica es inferior al 20%. La mayoría de los pacientes con ERC necesitarán hierro suplementario durante el tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs).

Monitorización de respuesta a la terapia

Corrija o excluya otras causas de anemia (por ejemplo, deficiencia de vitaminas, condiciones metabólicas, inflamaciones crónicas, hemorragias, etc.) antes de iniciar con EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable. Tras el inicio de la terapia y después de cada ajuste de dosis, monitorizar la hemoglobina semanalmente hasta que el nivel de hemoglobina sea estable y suficiente para minimizar la necesidad de transfusión de GR.

Selección de formulación

En mujeres embarazadas, en periodo de lactancia, neonatos y niños de corta edad, utilizar únicamente viales monodosis (formulación sin alcohol bencílico).

Pacientes con enfermedad renal crónica

En estudios controlados, los pacientes experimentaron mayores riesgos de muerte, reacciones cardiovasculares adversas graves y accidentes cardiovasculares cuando se les administraron agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEEs) para alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 11 g/dL. Ningún estudio ha identificado un nivel objetivo de hemoglobina, una dosis de AEEs o una estrategia de dosificación que no aumente estos riesgos. Individualice la dosificación y utilice la dosis más baja de EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable que sea suficiente para reducir la necesidad de transfusiones de GR (*ver sección 4.4.*). Los médicos y los pacientes deben sopesar los posibles beneficios de disminuir las transfusiones frente a los mayores riesgos de muerte y otras reacciones adversas cardiovasculares graves (*ver sección 4.4.*).

Para todos los pacientes con ERC:

Al iniciar o ajustar el tratamiento, monitorear los niveles de hemoglobina al menos una vez por semana hasta que se estabilicen, luego monitorear al menos una vez al mes. Al ajustar el tratamiento, tenga en consideración la tasa de aumento de la hemoglobina, la tasa de disminución, la capacidad de respuesta al AEE y la variabilidad de hemoglobina. Una única variación de hemoglobina puede no requerir un cambio de dosis.

- No aumente la dosis con más frecuencia que una vez cada 4 semanas. Las disminuciones de dosis pueden ocurrir con mayor frecuencia. Evitar ajustes frecuentes de dosis.
- Si la hemoglobina aumenta rápidamente (por ejemplo, más de 1 g/dL en cualquier periodo de 2 semanas), reduzca la dosis de EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable en un 25% o más según sea necesario para reducir las respuestas rápidas.
- Para pacientes que no responden adecuadamente, si la hemoglobina no ha aumentado en más de 1 g/dL después de 4 semanas de terapia, aumentar la dosis en un 25%.

- Para pacientes que no respondan adecuadamente durante un período de escalación de 12 semanas, es poco probable que un aumento adicional de la dosis de EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable mejore la respuesta y puede aumentar los riesgos. Utilice la dosis más baja que permita mantener un nivel de hemoglobina suficiente para reducir la necesidad de transfusiones de GR. Evalúe otras causas de anemia. Suspenda EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable si la respuesta no mejora.

Para pacientes adultos con ERC en diálisis:

- Inicie el tratamiento con EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable cuando el nivel de hemoglobina es inferior a 10 g/dL.
- Si el nivel de hemoglobina se aproxima o excede los 11 g/dL, reduzca o interrumpa la dosis de EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable.
- La dosis inicial recomendada para pacientes adultos es 50 a 100 UI/kg, 3 veces por semana por vía intravenosa o subcutánea. Se recomienda la vía intravenosa para pacientes en diálisis.

Para pacientes adultos con ERC no sometidos a diálisis:

- Considere iniciar el tratamiento con EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable solo cuando el nivel de hemoglobina es inferior a 10 g/dL y se apliquen las siguientes consideraciones:
 - La tasa de disminución de la hemoglobina indica la probabilidad de requerir una transfusión de GR y,
 - Reducir el riesgo de aloimmunización y/u otros riesgos relacionados con la transfusión de GR es un objetivo.
- Si el nivel de hemoglobina excede los 10 g/dL, reduzca o interrumpa la dosis de EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable y utilice la dosis más baja de EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable suficiente para reducir la necesidad de transfusiones de GR.
- La dosis inicial recomendada para pacientes adultos es 50 a 100 UI/kg, 3 veces por semana por vía intravenosa o subcutánea.

Para pacientes pediátricos con ERC:

- Inicie el tratamiento con EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable solo cuando el nivel de hemoglobina es inferior a 10 g/dL.
- Si el nivel de hemoglobina se aproxima o excede los 12 g/dL, reduzca o interrumpa la dosis de EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable.
- La dosis inicial recomendada para pacientes pediátricos (a partir de 1 mes de edad) es 50 UI/kg, 3 veces por semana por vía intravenosa o subcutánea.

Cuando se trate a pacientes con enfermedad renal crónica y cáncer, consultar la *sección 4.4*.

Pacientes con infección por VIH tratados con zidovudina

Dosis inicial:

La dosis inicial recomendada en adultos es 100 UI/kg vía intravenosa o subcutánea, 3 veces por semana.

Dosis de ajuste:

- Si la hemoglobina no aumenta tras 8 semanas de tratamiento, aumente la dosis de EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable en aproximadamente 50 a 100 UI/kg en intervalos de 4 a 8 semanas hasta que la hemoglobina alcance el nivel necesario para evitar transfusiones de GR o 300 UI/kg.
- Suspenda EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable si la hemoglobina excede los 12 g/dL. Reanude el tratamiento con una dosis 25% inferior a la dosis anterior cuando la hemoglobina descienda a menos de 11 g/dL.

Suspenda EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable si no se logra un aumento de la hemoglobina con una dosis de 300 UI/kg durante 8 semanas.

Pacientes en quimioterapia del cáncer

Inicie con EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable en pacientes en quimioterapia del cáncer solo si la hemoglobina es inferior a 10 g/dL, y si hay un mínimo de dos meses adicionales de quimioterapia planificada.

Utilice la dosis más baja de EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable necesaria para evitar transfusiones de GR.

Dosis inicial recomendada

Adultos:

- 150 UI/kg por vía subcutánea 3 veces por semana hasta la finalización de un ciclo de quimioterapia o,
- 40 000 UI por vía subcutánea semanalmente hasta la finalización de un ciclo de quimioterapia.

Pacientes pediátricos (5 a 18 años):

600 UI/kg por vía intravenosa semanalmente hasta la finalización de un ciclo de quimioterapia.

Reducción de dosis

Reducir la dosis en un 25% si:

- La hemoglobina aumenta más de 1 g/dL en cualquier período de 2 semanas o,
- La hemoglobina alcanza un nivel necesario para evitar la transfusión de GR.

Suspenda la dosis si la hemoglobina excede al nivel necesario para evitar una transfusión de GR. Reanude a una dosis de 25% inferior al anterior cuando la hemoglobina se aproxime a un nivel en el que puedan ser necesarias transfusiones de GR.

Aumento de dosis

Tras las 4 semanas iniciales de tratamiento con EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable, si la hemoglobina aumenta menos de 1 g/dL y se mantiene por debajo de 10 g/dL, aumente la dosis a:

- 300 UI/kg tres veces por semana en adultos o
- 60 000 UI semanales en adultos
- 900 UI/kg (máximo 60 000 UI) semanales en pacientes pediátricos

Después de 8 semanas de tratamiento, si no hay respuesta como medida por los niveles de hemoglobina o si aún son necesarias transfusiones de GR, suspenda EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable.

Pacientes quirúrgicos

Los regímenes de EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable recomendados son:

- 300 UI/kg por día vía subcutánea durante 15 días en total: Administrado diariamente durante 10 días antes de la cirugía, el día de la cirugía y durante 4 días después de la cirugía.
- 600 UI/kg por vía subcutánea en 4 dosis administradas 21, 14 y 7 días antes de la cirugía y el día de la cirugía.

Se recomienda la profilaxis de trombosis venosa profunda durante el tratamiento con EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable (*ver sección 4.4.*).

Vías de Administración

Vía subcutánea/Vía intravenosa.

EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable puede administrarse mediante inyección:

- En una vena (Vía intravenosa) a través de un puerto de acceso de inyección. Esta vía es usualmente para pacientes en diálisis.
- O bajo la piel (vía subcutánea).

Instrucciones de uso

- Retire el vial de EPOTROPIN- α ® Solución Inyectable del refrigerador y colocarlo sobre una superficie plana, mantenga el producto en su envase mediano para protegerlo de la luz.
- Revise la fecha de vencimiento indicado en el vial para asegurarse de que el medicamento no haya expirado.
- El contenido del vial es de un solo uso.
- No agite el vial.
- Reúna los materiales necesarios para llevar a cabo la administración.
- Lavar bien las manos con agua y jabón.
- Retire la tapa flip off de la parte superior del vial. No remueva el tapón de goma. Limpie la parte superior del tapón de goma con un algodón con alcohol (ver Figuras 1 y 2).

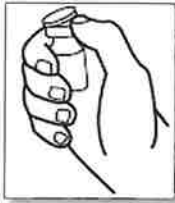


Figura 1.



Figura 2.

- Utilice una jeringa y aguja según la medida adecuada. Compruebe el envase que contiene la jeringa y aguja que utilizará para la aplicación. Si el envase está abierto o dañado, no lo utilice.
- Retire cuidadosamente la tapa de la protección de la aguja (ver Figura 3). A continuación, introduzca aire en la jeringa tirando hacia atrás el émbolo. La cantidad de aire introducido en la jeringa debe ser igual a la cantidad (ml o cc) de dosis de EPOTROPIN- α ® (Ver Figura 4)

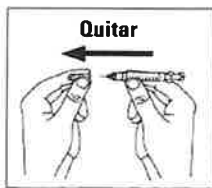


Figura 3.

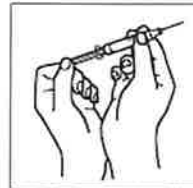


Figura 4.

- Con el vial sobre una superficie plana, inserte la aguja en línea recta a través de el tapón de goma del vial (ver Figura 5).
- Empuje el émbolo de la jeringa hacia abajo para inyectar el aire de la jeringa en el vial. El aire inyectado en el vial permitirá que EPOTROPIN- α ® se extraiga fácilmente en la jeringa (ver Figura 5).

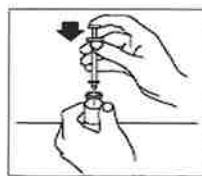


Figura 5.

- Mantenga la aguja dentro del vial. Dé la vuelta al vial y a la jeringa. Asegúrese de que la punta de la aguja esté en la solución de EPOTROPIN- α ®. Mantenga el vial hacia abajo. Tire lentamente del émbolo para llenar la jeringa con EPOTROPIN- α ® en la cantidad (ml o cc) que coincida con la dosis a aplicar (ver la Figura 6).

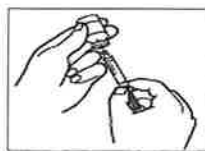


Figura 6.

- Mantenga la aguja en el vial. Compruebe si hay burbujas de aire en la jeringa. Una cantidad pequeña de aire es inofensiva. Una burbuja de aire demasiado grande administrará una dosis incorrecta. Para eliminar las burbujas de aire, golpee suavemente la jeringa con los dedos hasta que las burbujas

suban la parte superior de la jeringa. Empuje lentamente el émbolo hacia arriba para expulsar las burbujas de aire de la jeringa. Mantenga la punta de la aguja en la solución de EPOTROPIN- α [®]. Tire del émbolo hacia atrás hasta la cantidad en la jeringa que coincida con la dosis a administrar. Compruebe nuevamente si hay burbujas de aire. Si aún hay burbujas de aire, repita los pasos anteriores para eliminarlas (ver las Figuras 7 y 8).

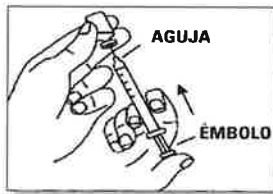


Figura 7.

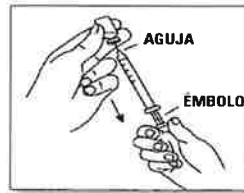


Figura 8.

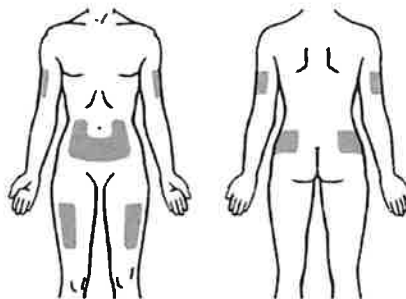
Vuelva a revisar que tenga la dosis correcta en la jeringa. Deje el vial de costado con la aguja aún colocada hasta después de haber seleccionado y preparado el lugar para la inyección.

Selección y preparación del lugar de administración

EPOTROPIN- α [®] puede administrarse en el organismo por dos vías: intravenosa (IV) y subcutánea (SC), tal como se describe a continuación. Para pacientes en diálisis, se recomienda la vía intravenosa (IV).

Vía Subcutánea

- EPOTROPIN- α [®] puede administrarse directamente bajo la piel, se deberá dar las instrucciones al paciente para una correcta administración.
- No inyecte EPOTROPIN- α [®] en una zona sensible, enrojecida, con hematomas, dura o que tenga cicatrices o estrías. Las zonas recomendadas para su administración se muestran en la Figura 9 y estas incluyen:
 - La zona externa de la parte superior de los brazos.
 - El abdomen (excepto la zona de 5cm alrededor del ombligo)
 - La zona delantera de los muslos.
 - La zona superior externa de las nalgas.



Parte delantera

Parte Posterior

Figura 9.

- Limpie la zona de aplicación utilizando algodón con alcohol, tenga cuidado de no tocar la zona limpia (ver Figura 10)



Figura 10.

- Compruebe que la jeringa contiene la cantidad correcta de EPOTROPIN- α [®]
- Retire la jeringa y la aguja preparadas del vial de EPOTROPIN- α [®] y sujételas en la mano con la que se inyectará el medicamento.

- Utilice la otra mano para pellizcar un pliegue de piel limpia en el lugar de la aplicación, como se muestra en el ejemplo de la figura 11. No toque la zona de piel limpia (ver Figura 11).

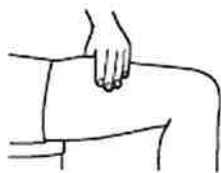


Figura 11.

- Sujete la jeringa como si fuera un lápiz. Con un rápido movimiento en forma de “dardo” hacia arriba y hacia abajo (ángulo de 90 grados), o en un ligero ángulo (45 grados) introduzca en la piel. Inyecte la dosis adecuada por vía subcutánea (ver Figura 12).



Figura 12.

- Extraiga la aguja de la piel y presione con un algodón o gasa sobre el lugar de la aplicación y manténgala así durante varios segundos. Tapar la aguja.
- Deseche la jeringa y la aguja usadas. No reutilice las jeringas ni las agujas.

Vía Intravenosa

- EPOTROPIN- α [®] puede inyectarse en vena a través de un puerto de acceso de inyección. Este tipo de vía de administración se denomina vía intravenosa. Esta vía suele utilizarse para pacientes en diálisis.
- Si el paciente tiene un puerto de acceso de inyección para diálisis, se debe verificar su correcto funcionamiento.
- Limpie el puerto de acceso de inyección para diálisis con un algodón con alcohol (ver Figura 13).

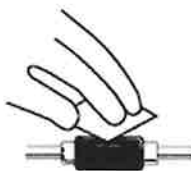


Figura 13.

- Inserte la aguja de la jeringa en el puerto de acceso de inyección y empuje el émbolo hasta el fondo para inyectar EPOTROPIN- α [®] (ver Figura 14).

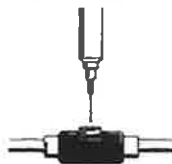


Figura 14.

- Retire la jeringa del puerto de acceso de inyección, Deseche la jeringa y la aguja usadas de acuerdo con el Plan de Manejo de residuos del establecimiento de salud. No reutilice las jeringas ni las agujas.

4.3. Contraindicaciones

EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable está contraindicado en pacientes con:

- Hipertensión no controlada (*ver sección 4.4.*).
- Aplasia pura de células rojas (APCR) que inicia tras el tratamiento con EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable u otros fármacos con proteínas de eritropoyetina (*ver sección 4.4.*).
- Reacciones alérgicas graves a EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable (*ver sección 4.4.*).

4.4. Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo

Aumento de la mortalidad, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y tromboembolismo.

- En estudios clínicos controlados de pacientes con ERC en los que se compararon altos niveles de hemoglobina (13 - 14 g/dL) con niveles más bajos (9 - 11,3 g/dL), epoetina alfa y otros AEEs aumentaron el riesgo de muerte, infarto de miocardio, accidentes cardiovasculares, insuficiencia cardíaca congestiva, trombosis del acceso vascular de diálisis y otros episodios tromboembólicos en los grupos con niveles más elevados.
- El uso de AEEs para alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 11 g/dL aumenta el riesgo de reacciones adversas cardiovasculares graves y no se ha demostrado que aporte beneficios adicionales. Tenga precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular coexistente y accidentes cerebrovasculares (*ver sección 4.2.*). Los pacientes con ERC y una respuesta insuficiente de hemoglobina al tratamiento con AEEs pueden presentar un riesgo aún mayor para reacciones cardiovasculares y mortalidad que otros pacientes. Una tasa de aumento de la hemoglobina superior que 1 g/dL en 2 semanas puede contribuir a estos riesgos.
- En estudios clínicos controlados de pacientes con cáncer, epoetina alfa y otros AEEs aumentaron los riesgos de muerte y reacciones cardiovasculares adversas graves. Estas reacciones adversas incluyeron infarto al miocardio y accidente cerebrovascular.
- En estudios clínicos controlados, los AEEs aumentaron el riesgo de muerte en pacientes sometidos a cirugía de bypass arteria-coronario (BAC) y el riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos.

El diseño y los resultados generales de los 3 grandes estudios que compararon objetivos de hemoglobina más altos y más bajos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Estudios controlados aleatorizados que muestran resultados cardiovasculares adversos en pacientes con ERC			
	Estudio del hematocrito normal (NHS) (N = 1265)	CHOIR (N = 1432)	TREAT (N = 4038)
Periodo del estudio	1993 a 1996	2003 a 2006	2004 a 2009
Población	Pacientes con ERC en diálisis con ICC o EAC coexistentes, hematocrito 30 \pm 3% en tratamiento con epoetina alfa	Pacientes con ERC no en diálisis con hemoglobina < 11 g/dL no administrados previamente con epoetina alfa	Pacientes con ERC no en diálisis con diabetes tipo II, hemoglobina \leq 11 g/dL.
Valor de hemoglobina; mayor vs menor (g/dL)	14.0 vs. 10.0	13.5 vs. 11.3	13.0 vs. \geq 9.0
Mediana (Q1, Q3)	12.6 (11.6, 13.3) vs. 10.3 (10.0, 10.7)	13.0 (12.2, 13.4) vs. 11.4 (11.1, 11.6)	12.5 (12.0, 12.8) vs.

Nivel de hemoglobina alcanzado (g/dL)			10.6 (9.9, 11.3)
Objetivo principal	Mortalidad por todas las causas o IM no mortal	Mortalidad por todas las causas, IM, hospitalización por ICC o accidente cerebrovascular	Mortalidad por todas las causas, IM, isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular
Hazard Ratio o riesgo relativo (IC 95%)	1.28 (1.06 - 1.56)	1.34 (1.03 - 1.74)	1.05 (0.94 - 1.17)
Resultado adverso para el grupo objetivo superior	Mortalidad por todas las causas	Mortalidad por todas las causas	Accidente cerebrovascular
Hazard Ratio o riesgo relativo (IC 95%)	1.27 (1.04 - 1.54)	1.48 (0.97 - 2.27)	1.92 (1.38 - 2.68)

Pacientes con enfermedad renal crónica

- Estudio del hematocrito normal (NHS): Se diseñó un estudio prospectivo, aleatorizado y abierto de 1265 pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis con evidencia documentada de insuficiencia cardíaca congestiva o cardiopatía isquémica para probar la hipótesis que el hematocrito (Hct) de valor más alto mejoraría los resultados en comparación con un valor de Hct más bajo. En este estudio, se asignó aleatoriamente a los pacientes a un tratamiento con epoetina alfa dirigido a una hemoglobina de mantenimiento de 14 ± 1 g/dL o 10 ± 1 g/dL. El estudio se interrumpió prematuramente debido a hallazgos adversos de seguridad que indicaban una mayor mortalidad en el grupo de valores de hematocrito elevados. Se observó una mayor mortalidad (35% frente a 29%) en los pacientes asignados al azar a un valor de hemoglobina de 14 g/dL que en los pacientes asignados al azar a un valor de hemoglobina de 10 g/dL. Para la mortalidad por todas las causas, el RR = 1.27; IC 95% (1.04, 1.54); $p = 0.018$. La incidencia de infarto de miocardio no mortal, trombosis del acceso vascular y otros episodios trombóticos también fue mayor en el grupo aleatorizado a un objetivo de hemoglobina de 14 g/dL.
- CHOIR: En un estudio prospectivo aleatorizado, 1432 pacientes con anemia debida a ERC que no estaban sometidos a diálisis y que no habían recibido anteriormente tratamiento con epoetina alfa fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento con epoetina alfa cuyo objetivo era una concentración de hemoglobina de mantenimiento de 13.5 g/dL o de 11.3 g/dL. El estudio se interrumpió prematuramente debido a resultados adversos en materia de seguridad. Se produjo un acontecimiento cardiovascular grave (muerte, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva) en 125 de los 715 pacientes (18%) del grupo de hemoglobina alta, frente a 97 de los 717 pacientes (14%) del grupo de hemoglobina baja [Riesgo Relativo (RR): 1.34; IC 95%: 1.03, 1.74; $p = 0.03$].
- TREAT: Un estudio prospectivo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 4038 pacientes con: ERC no en diálisis (TFGe de 20 - 60 ml/min), anemia (niveles de hemoglobina ≤ 11 g/dL) y diabetes mellitus tipo 2, los pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con darbepoetina alfa o un placebo equivalente. Los pacientes del grupo placebo también recibieron darbepoetina alfa cuando sus niveles de hemoglobina eran inferiores a 9 g/dL. Los objetivos del estudio eran demostrar el beneficio del tratamiento con darbepoetina alfa de la anemia hasta un nivel objetivo de hemoglobina de 13 g/dL, en comparación con un grupo "placebo", reduciendo la aparición de cualquiera de los dos

criterios de valoración primarios: (1) un criterio de valoración cardiovascular compuesto de mortalidad por cualquier causa o un acontecimiento cardiovascular específico (isquemia miocárdica, ICC, IM y AVC) o (2) un criterio de valoración renal compuesto de mortalidad por cualquier causa o progresión a enfermedad renal terminal. Los riesgos globales para cada uno de los dos criterios de valoración primarios (el compuesto cardiovascular y el compuesto renal) no se redujeron con el tratamiento con darbepoetina alfa (ver Tabla 1), pero el riesgo de ictus se multiplicó casi por dos en el grupo tratado con darbepoetina alfa frente al grupo placebo: tasa anualizada de ictus 2.1% frente a 1.1%, respectivamente, HR 1.92; IC 95%: 1.38, 2.68; $p < 0,001$. El riesgo relativo de accidente cerebrovascular fue especialmente elevado en el grupo tratado con darbepoetina alfa frente al grupo placebo. El riesgo relativo de accidente cerebrovascular fue especialmente elevado en pacientes con un accidente cerebrovascular previo: tasa anualizada de accidente cerebrovascular 5.2% en el grupo tratado con darbepoetina alfa y 1.9% en el grupo placebo, HR 3.07; IC 95%: 1.44, 6.54. Además, entre los sujetos tratados con darbepoetina alfa con antecedentes de cáncer, se produjeron más muertes por todas las causas y más muertes atribuidas al cáncer, en comparación con el grupo de control.

Pacientes con cáncer

- Se produjo un aumento de la incidencia de reacciones tromboembólicas, algunas graves y potencialmente mortales, en pacientes con cáncer tratados con AEEs.
- En un estudio aleatorizado y controlado con placebo (ver Estudio 2 de la Tabla 2) de 939 mujeres con cáncer de mama metastásico que recibían quimioterapia, las pacientes recibieron epoetina alfa semanal o placebo durante un año. Este estudio se diseñó para demostrar que la supervivencia era superior cuando se administraba epoetina alfa para prevenir la anemia (mantener los niveles de hemoglobina entre 12 y 14 g/dL o el hematocrito entre 36% y 42%). Este estudio se interrumpió prematuramente cuando los resultados provisionales demostraron una mayor mortalidad a los 4 meses (8.7% frente a 3.4%) y una mayor tasa de reacciones trombóticas mortales (1.1% frente a 0.2%) en los primeros 4 meses del estudio entre los pacientes tratados con epoetina alfa. Según las estimaciones de Kaplan-Meier, en el momento de la finalización del estudio, la supervivencia a los 12 meses fue inferior en el grupo de epoetina alfa que en el grupo placebo (70% frente a 76%; RR 1.37; IC 95%: 1.07, 1.75; $p = 0.012$).

Pacientes sometidos a cirugía

- Se demostró un aumento de la incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes que recibían epoetina alfa y se sometían a procedimientos quirúrgicos ortopédicos (ver sección 4.8.). En un estudio aleatorizado y controlado, 680 pacientes adultos, que no recibían anticoagulación profiláctica y se sometían a cirugía espinal, fueron aleatorizados a 4 dosis de 600 UI/kg de epoetina alfa (7, 14 y 21 días antes de la cirugía y el día de la cirugía) y al tratamiento estándar ($n = 340$) o al tratamiento SOC ($n = 340$). Se observó una mayor incidencia de TVP, determinada por imágenes dúplex de flujo en color o por síntomas clínicos, en el grupo de epoetina alfa (16 [4.7%] pacientes) en comparación con el grupo SOC (7 [2,1%] pacientes). Además de los 23 pacientes con TVP incluidos en el análisis primario, 19 [2.8%] pacientes ($n = 680$) experimentaron otro acontecimiento trombo-vascular (ATV) cada uno (12 [3.5%] en el grupo de epoetina alfa y 7 [2.1%] en el grupo SOC). Se recomienda encarecidamente la profilaxis de la trombosis venosa profunda cuando se utilizan AEEs para la reducción de las transfusiones alogénicas de GR en pacientes quirúrgicos (ver sección 4.2.).
- Se observó un aumento de la mortalidad en un estudio aleatorizado y controlado con placebo de epoetina alfa en pacientes adultos sometidos a cirugía BAC (7 muertes en 126 pacientes aleatorizados con epoetina alfa frente a ninguna muerte entre los 56 pacientes que recibieron placebo). Cuatro de estas muertes se produjeron durante el periodo de administración del fármaco del estudio y las 4 muertes se asociaron con eventos trombóticos.

Aumento de la mortalidad y/o aumento del riesgo de progresión o recurrencia del tumor en pacientes con cáncer

- Los AEEs provocaron una disminución del control locorregional/supervivencia sin progresión (SLP) y/o de la supervivencia global (SG) (ver Tabla 2). Se observaron efectos adversos sobre la SLP y/o la SG en estudios de pacientes que recibían quimioterapia para el cáncer de mama (ver Estudios 1, 2 y 4 de Tabla 2), neoplasias linfoides (ver Estudio 3 de la Tabla 2) y cáncer de cuello uterino (ver Estudio 5 de la Tabla 2); en pacientes con cáncer avanzado de cabeza y cuello que recibían radioterapia (ver Estudios 6 y 7 de la Tabla 2); y en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas o diversas neoplasias malignas que no recibían quimioterapia ni radioterapia (ver Estudios 8 y 9 de la Tabla 2).

Tabla 2. Estudios aleatorizados y controlados con disminución de la supervivencia y/o disminución del control locorregional

Estudio/Tumor/(n)	Valor de hemoglobina	Hemoglobina alcanzada (mediana; Q1, Q3*)	Resultado de eficacia principal	Resultado adverso para el brazo que contiene AEEs
Quimioterapia				
Estudio 1 Cáncer de mama metastásico (n = 2098)	≤12 g/dL†	11.6 g/dL; 10.7, 12.1 g/dL	Supervivencia sin progresión (SLP)	Disminución de la supervivencia libre de progresión y global
Estudio 2 Cáncer de mama metastásico (n = 939)	12-14 g/dL	12.9 g/dL; 12.2, 13.3 g/dL	Supervivencia general a los 12 meses	Disminución de la supervivencia a los 12 meses
Estudio 3 Malignidad linfóide (n = 344)	13-15 g/dL (M) 13-14 g/dL (F)	11 g/dL; 9.8, 12.1 g/dL	Proporción de pacientes que logran una respuesta de hemoglobina	Disminución de la supervivencia global
Estudio 4 Cáncer de mama precoz (n = 733)	12.5-13 g/dL	13.1 g/dL; 12.5, 13.7 g/dL	Supervivencia global y sin recaída	Disminución de la supervivencia global y libre de recaída a 3 años
Estudio 5 Cáncer de cuello uterino (n = 114)	12-14 g/dL	12.7 g/dL; 12.1, 13.3 g/dL	Supervivencia general y sin progresión y control locorregional	Disminución de la supervivencia global y libre de progresión a 3 años y del control locorregional
Sin radioterapia				
Estudio 6 Cáncer de cabeza y cuello (n = 351)	≥ 15 g/dL (M) ≥ 14 g/dL (F)	No disponible	Supervivencia sin progresión locorregional	Disminución de la supervivencia libre de progresión locorregional y global a 5 años
Estudio 7 Cáncer de cabeza y cuello (n = 522)	14-15.5 g/dL	No disponible	Control locorregional de la enfermedad	Disminución del control locorregional de la enfermedad

Sin quimioterapia ni radioterapia				
Estudio 8 Cáncer de pulmón de células no pequeñas (n = 70)	12-14 g/dL	No disponible	Calidad de vida	Disminución de la supervivencia general
Estudio 9 Malignidad no mieloide (n = 989)	12-13 g/dL	10.6 g/dL; 9.4, 11.8 g/dL	Transfusiones de GR	Disminución de la supervivencia
*Q1= 25 percentil; Q3= 75 percentil †Este estudio no incluyó un valor de hemoglobina definido. Las dosis se ajustaron para alcanzar y mantener el nivel más bajo de hemoglobina suficiente para evitar la transfusión y no de 12 g/dL.				

Disminución de la supervivencia general

El estudio 2 se describió en la sección anterior. La mortalidad a los 4 meses (8.7% frente a 3.4%) fue significativamente mayor en el grupo de epoetina alfa. La causa de muerte más común atribuida por los investigadores en los primeros 4 meses fue la progresión de la enfermedad; 28 de 41 muertes en el grupo de epoetina alfa y 13 de 16 muertes en el grupo de placebo se atribuyeron a la progresión de la enfermedad. El tiempo transcurrido hasta la progresión tumoral evaluado por los investigadores no fue diferente entre los dos grupos. La supervivencia a los 12 meses fue significativamente inferior en el grupo de epoetina alfa (70% frente a 76%; RR 1.37; IC 95%: 1.07, 1.75; p = 0.012).

El estudio 3 fue un estudio aleatorizado a doble ciego (darbepoetina alfa frente a placebo) realizado en 344 pacientes anémicos con neoplasia linfóide que recibían quimioterapia. Con una mediana de seguimiento de 29 meses, las tasas de mortalidad global fueron significativamente mayores entre los pacientes asignados al azar a darbepoetina alfa en comparación con placebo (HR 1.36; IC del 95%: 1.02; 1.82).

El estudio 8 fue un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego (epoetina alfa frente a placebo) en el que pacientes con cáncer de pulmón no microcítico avanzado que recibían únicamente radioterapia paliativa o ningún tratamiento activo fueron tratados con epoetina alfa para alcanzar y mantener niveles de hemoglobina entre 12 y 14 g/dL. Tras un análisis intermedio de 70 pacientes (reclutamiento previsto de 300 pacientes), se observó una diferencia significativa en la supervivencia a favor de los pacientes del brazo placebo del estudio (mediana de supervivencia 63 frente a 129 días; RR 1.84; p = 0.04).

El estudio 9 fue un estudio aleatorizado a doble ciego (darbepoetina alfa frente a placebo) en 989 pacientes anémicos con enfermedad maligna activa, que no recibían ni tenían previsto recibir quimioterapia o radioterapia. No hubo pruebas de una reducción estadísticamente significativa de la proporción de pacientes que recibieron transfusiones de glóbulos rojos. La mediana de supervivencia fue más corta en el grupo de tratamiento con darbepoetina alfa que en el grupo placebo (8 meses frente a 10.8 meses; HR 1.30; IC 95%: 1.07, 1.57).

Disminución de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia general

El estudio 1 fue un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico en 2098 mujeres anémicas con cáncer de mama metastásico, que recibieron quimioterapia de primera o segunda línea. Se trataba de un estudio de no inferioridad diseñado para descartar un aumento del riesgo del 15% en la progresión tumoral o la muerte de la epoetina alfa más el tratamiento estándar (SOC) en comparación con el SOC solo. En el momento del corte de los datos clínicos, la mediana de la supervivencia libre de progresión (SLP) según la evaluación del investigador de la progresión de la enfermedad fue de 7.4 meses en cada brazo (RR 1.09; IC 95%: 0.99, 1.20), lo que indica que no se alcanzó el objetivo del estudio. Hubo más muertes por progresión de la enfermedad

en el grupo de epoetina alfa más SOC (59% frente a 56%) y más eventos vasculares trombóticos en el grupo de epoetina alfa más SOC (3% frente a 1%). En el análisis final, se notificaron 1653 muertes (79.8% de sujetos en el grupo de epoetina alfa más SOC y 77.8% de sujetos en el grupo de SOC). La mediana de supervivencia global en el grupo de epoetina alfa más SOC fue de 17.8 meses en comparación con 18.0 meses en el grupo de SOC solo (RR 1.07, IC 95%: 0.97; 1.18).

El estudio 4 fue un estudio aleatorizado, abierto, controlado y de diseño factorial en el que se administró darbepoetina alfa para prevenir la anemia en 733 mujeres que recibían tratamiento neoadyuvante contra el cáncer de mama. Se realizó un análisis final tras una mediana de seguimiento de aproximadamente 3 años. La tasa de supervivencia a 3 años fue inferior (86% frente a 90%; HR 1.42; IC 95%: 0.93, 2.18) y la tasa de supervivencia libre de recaída a 3 años fue inferior (72% frente a 78%; HR 1.33; IC 95%: 0.99, 1.79) en el brazo tratado con darbepoetina alfa en comparación con el brazo de control.

El estudio 5 fue un estudio aleatorizado, abierto y controlado en el que participaron 114 de un total previsto de 460 pacientes con cáncer de cuello uterino que recibían quimioterapia y radioterapia. Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a recibir epoetina alfa para mantener la hemoglobina entre 12 y 14 g/dL o a recibir transfusiones de glóbulos rojos según fuera necesario. El estudio se interrumpió prematuramente debido a un aumento de las reacciones adversas tromboembólicas en las pacientes tratadas con epoetina alfa en comparación con el control (19% frente a 9%). Tanto la recurrencia local (21% frente a 20%) como la recurrencia a distancia (12% frente a 7%) fueron más frecuentes en los pacientes tratados con epoetina alfa en comparación con el control. La supervivencia sin progresión a los 3 años fue inferior en el grupo tratado con epoetina alfa en comparación con el control (59% frente a 62%; RR 1.06, IC 95%: 0.58, 1.91). La supervivencia global a los 3 años fue inferior en el grupo tratado con epoetina alfa en comparación con el control (61% frente a 71%; RR 1.28, IC 95%: 0.68, 2.42).

El estudio 6 fue un estudio aleatorizado y controlado con placebo en 351 pacientes con cáncer de cabeza y cuello en los que se administró epoetina beta o placebo para alcanzar hemoglobinas objetivo ≥ 14 y ≥ 15 g/dL para mujeres y hombres, respectivamente. La supervivencia libre de progresión locorregional fue significativamente más corta en los pacientes que recibieron epoetina beta (CRI 1.62; IC 95%: 1.22; 2.14; $p = 0.0008$) con medianas de 406 días y 745 días en los brazos de epoetina beta y placebo, respectivamente. La supervivencia global fue significativamente menor en los pacientes que recibieron epoetina beta (CRI 1.39; IC del 95%: 1.05; 1.84; $p = 0.02$).

Disminución del control locorregional

El estudio 7 fue un estudio aleatorizado, abierto y controlado realizado en 522 pacientes con carcinoma primario de células escamosas de cabeza y cuello que recibían radioterapia sola (sin quimioterapia) y que fueron asignados aleatoriamente a recibir darbepoetina alfa para mantener niveles de hemoglobina de 14 a 15.5 g/dl o a no recibir darbepoetina alfa. Un análisis provisional realizado en 484 pacientes demostró que el control locorregional a los 5 años fue significativamente más corto en los pacientes que recibieron darbepoetina alfa (RR 1.44; IC del 95%: 1.06, 1.96; $p = 0,02$). La supervivencia global fue menor en los pacientes que recibieron darbepoetina alfa (RR 1.28; IC del 95%: 0.98, 1.68; $p = 0.08$).

Hipertensión

- EPOTROPIN- α ® Solución Inyectable está contraindicado en pacientes con hipertensión no controlada. Tras el inicio y el ajuste de epoetina alfa, aproximadamente el 25% de los pacientes en diálisis requirieron el inicio o el aumento de la terapia antihipertensiva; se han notificado casos de encefalopatía hipertensiva y convulsiones en pacientes con ERC que recibían epoetina alfa.
- Controle adecuadamente la hipertensión antes de iniciar el tratamiento EPOTROPIN- α ® Solución Inyectable y durante el mismo. Reduzca o suspenda el tratamiento con EPOTROPIN- α ® Solución Inyectable si resulta difícil controlar la presión arterial. Advierta

a los pacientes de la importancia de cumplir con la terapia antihipertensiva y las restricciones dietéticas.

Convulsiones

- EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable aumenta el riesgo de convulsiones en pacientes con ERC. Durante los primeros meses tras el inicio con EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable, vigile estrechamente a los pacientes para detectar síntomas neurológicos premonitorios. Aconseje a los pacientes que se pongan en contacto con su médico en caso de convulsiones de nueva aparición, síntomas premonitorios o cambios en la frecuencia de las convulsiones.

Falta o pérdida de respuesta de la hemoglobina a EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable

- En caso de falta o pérdida de respuesta de la hemoglobina a EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable, inicie la búsqueda de factores causales (p. ej., deficiencia de hierro, infección, inflamación, hemorragia). Si se excluyen las causas típicas de falta o pérdida de respuesta de la hemoglobina, evalúe la presencia de APCR. En ausencia de APCR, siga las recomendaciones de dosificación para el manejo de pacientes con una respuesta insuficiente de la hemoglobina a la terapia con EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable (ver sección 4.2.).

Aplasia Pura de Células Rojas

- En pacientes tratados con epoetina alfa se han notificado casos de APCR y de anemia grave, con o sin otras citopenias que surgen tras el desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra la eritropoyetina. Se ha notificado predominantemente en pacientes con ERC que reciben AEEs por administración subcutánea. También se han notificado casos de APCR en pacientes que recibían AEEs para la anemia relacionada con el tratamiento de la hepatitis C (una indicación para la que epoetina alfa no está aprobado).
- Si se produce una anemia grave y un recuento bajo de reticulocitos durante el tratamiento con EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable, suspenda EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable y evalúe a los pacientes para detectar anticuerpos neutralizantes contra la eritropoyetina.
- Suspenda permanentemente el uso de EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable en pacientes que desarrollen APCR tras el tratamiento con EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable u otros fármacos con proteínas de eritropoyetina. No cambie a los pacientes a otros AEEs.

Reacciones alérgicas graves

- Reacciones alérgicas graves, incluyendo reacciones anafilácticas, angioedema, broncoespasmo, erupción cutánea y urticaria pueden presentarse tras la administración de EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable. Suspenda inmediata y permanentemente la administración de EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable y administre el tratamiento adecuado si se produce una reacción alérgica o anafiláctica grave.

Reacciones cutáneas graves

- Se han notificado reacciones ampollas y de exfoliación de la piel, incluidos eritema multiforme y Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/necrólisis epidérmica tóxica (NET), en pacientes tratados con AEEs posterior a la comercialización. Interrumpa inmediatamente el tratamiento con EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable si sospecha una reacción cutánea grave, como el SSJ/NET.

Riesgo de enfermedades infecciosas debido al contenido de albúmina (humana)

- EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable contiene albúmina, un derivado de la sangre humana (ver sección 6.1.). Basándose en una selección eficaz de donantes y procesos de fabricación del producto, conlleva un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades víricas. También se considera extremadamente remoto el riesgo teórico de transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Nunca se han identificado casos de transmisión de enfermedades víricas o de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob por albúmina.

Manejo de la diálisis

- Los pacientes pueden requerir ajustes en sus prescripciones de diálisis tras el inicio con EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable. Los pacientes que reciben EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable pueden requerir una mayor anticoagulación con heparina para prevenir la coagulación del circuito extracorpóreo durante la diálisis.

4.5. Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

No existe evidencia que indique que el tratamiento con EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable altere el metabolismo de otros fármacos. Los fármacos que reducen la eritropoyesis pueden disminuir la respuesta del EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable.

4.6. Fertilidad, Embarazo y Lactancia

Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar el efecto potencial de EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable en la fertilidad masculina o femenina.

Embarazo

No mezcle EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable con solución salina bacteriostática cuando lo administre a mujeres embarazadas porque contiene alcohol bencílico (*ver sección 4.2.*).

Los limitados datos disponibles sobre el uso de epoetina alfa en mujeres embarazadas son insuficientes para determinar un riesgo asociado al fármaco de resultados adversos en el desarrollo. En estudios de toxicidad reproductiva y del desarrollo en animales, se produjeron efectos fetales adversos, incluyendo muerte embriofetal, anomalías esqueléticas y defectos de crecimiento cuando ratas preñadas recibieron epoetina alfa a dosis aproximadas a las dosis iniciales clínicas recomendadas. Considerar los beneficios y riesgos de los viales monodosis de EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable para la madre y los posibles riesgos para el feto cuando se prescriba EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable a una mujer embarazada. Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos.

En humanos:

Existen reportes de mujeres embarazadas con anemia sola o anemia asociada a enfermedad renal grave y otros trastornos hematológicos que recibieron epoetina alfa. Se notificó polihidramnios y retraso del crecimiento intrauterino en mujeres con enfermedad renal crónica, que se asocia con un mayor riesgo de estos resultados adversos del embarazo. Debido al número limitado de embarazos expuestos y a los múltiples factores de confusión (como enfermedades maternas subyacentes, otros medicamentos maternos y el momento gestacional de la exposición), estos reportes de casos y estudios publicados no permiten estimar de forma fiable la frecuencia, presencia o ausencia de resultados adversos.

En animales:

Cuando las ratas recibieron epoetina alfa en dosis superiores o iguales a 100 UI/kg/día durante el apareamiento y a lo largo de la gestación temprana (la dosificación se interrumpió antes de la organogénesis), se produjeron ligeros aumentos en las incidencias de pérdida pre y post implantación, y una disminución de fetos vivos en presencia de toxicidad materna (extremidades/pabellón auricular rojos, toxicidad capsular esplénica focal, aumento del peso de los órganos). Este nivel de dosis animal de 100 UI/kg/día puede aproximarse a la dosis clínica inicial recomendada, dependiendo de la indicación del tratamiento. Cuando ratas y conejos gestantes recibieron dosis intravenosas de hasta 500 mg/kg/día de epoetina alfa solo durante la organogénesis (días gestacionales 7 a 17 en ratas y días gestacionales 6 a 18 en conejos), no se observaron efectos teratogénicos en la descendencia. Las crías (generación F1) de las ratas tratadas fueron observadas postnatalmente; las ratas de la generación F1

alcanzaron la madurez y fueron apareadas; no se observaron efectos relacionados a la epoetina alfa en sus crías (fetos de la generación F2).

Cuando ratas preñadas recibieron epoetina alfa en dosis de 500 UI/kg/día al final de la gestación (después del período de organogénesis desde el día 17 de gestación hasta el día 21 de lactancia), las crías mostraron disminución del número de vértebras caudales, disminución del aumento de peso corporal y retraso en la aparición de vello abdominal, apertura de los párpados y osificación en presencia de toxicidad materna (extremidades/pinnas rojas, aumento del peso de los órganos). Este nivel de dosis en animales de 500 UI/kg/día es aproximadamente cinco veces la dosis clínica inicial recomendada dependiendo de la indicación de tratamiento del paciente.

Lactancia

Aconseje a una mujer lactante que no dé de lactar durante al menos 2 semanas después de la última dosis.

No se dispone de información sobre la presencia de epoetina alfa en la leche materna, efectos en el lactante o en la producción de leche materna. Sin embargo, la eritropoyetina endógena está presente en la leche materna. Debido a que muchos fármacos están presentes en la leche materna, debe tenerse precaución cuando se administre EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable de viales monodosis a una mujer lactante.

Uso pediátrico

No mezcle las viales monodosis con solución salina bacteriostática cuando administre EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable a neonatos o lactantes, ya que contiene alcohol bencílico. Se produjeron reacciones adversas graves, incluyendo reacciones mortales y el "síndrome de jadeo" en neonatos prematuros y lactantes en la unidad de cuidados intensivos neonatales que recibieron medicamentos que contenían alcohol bencílico como conservante. En estos casos, las dosis de alcohol bencílico de 99 a 234 mg/kg/día produjeron altos niveles de alcohol bencílico y sus metabolitos en sangre y orina (los niveles de alcohol bencílico en sangre fueron de 0.61 a 1.378 mmol/L). Otras reacciones adversas fueron deterioro neurológico gradual, convulsiones, hemorragia intracraneal, anomalías hematológicas, lesiones cutáneas, insuficiencia hepática y renal, hipotensión, bradicardia y colapso cardiovascular. Los recién nacidos prematuros y de bajo peso al nacer pueden ser más propensos a desarrollar estas reacciones porque pueden ser menos capaces de metabolizar el alcohol bencílico. Se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico a partir de la cual pueden producirse reacciones adversas graves (*ver sección 4.4.*).

Pacientes pediátricos con ERC

- EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable está indicado en pacientes pediátricos, de 1 mes a 16 años de edad, para el tratamiento de la anemia asociada a la ERC que requiere diálisis. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 1 mes.
- El uso de EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable en pacientes pediátricos con ERC que no requieren diálisis está respaldado por la eficacia en pacientes pediátricos que requieren diálisis. El mecanismo de acción de EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable es el mismo para estas dos poblaciones. La literatura publicada también ha informado del uso de epoetina alfa en pacientes pediátricos con ERC que no requieren diálisis. Se han observado aumentos dependientes de la dosis en la hemoglobina y el hematocrito con reducciones en la necesidad de transfusiones.
- Los datos de seguridad de los estudios pediátricos y los informes post-comercialización son similares a los obtenidos en los estudios de epoetina alfa en pacientes adultos con ERC (*ver sección 4.4.*). Los informes post-comercialización no indican una diferencia en los perfiles de seguridad en pacientes pediátricos con ERC que requieren diálisis y que no requieren diálisis.

Pacientes pediátricos con cáncer en quimioterapia

- EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable está indicado en pacientes de 5 a 18 años de edad para el tratamiento de la anemia debida a la quimioterapia mielosupresora concomitante.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 5 años²⁴¹. Los datos de seguridad de estos estudios son similares a los obtenidos en los estudios de epoetina alfa en pacientes adultos con cáncer (ver sección 4.4. y 4.8.).

Pacientes pediátricos infectados por el VIH que reciben zidovudina

- En la bibliografía publicada se ha descrito el uso de epoetina alfa en 20 pacientes pediátricos infectados por el VIH, anémicos y tratados con zidovudina, de edades comprendidas entre los 8 meses y los 17 años, tratados con 50 a 400 UI/kg por vía subcutánea o intravenosa de 2 a 3 veces por semana. Se observaron aumentos en los niveles de hemoglobina y en los recuentos de reticulocitos y disminuciones o eliminación de las transfusiones de glóbulos rojos.

Farmacocinética en neonatos

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

Uso geriátrico

- De los 4553 pacientes que recibieron epoetina alfa en los 6 estudios para el tratamiento de la anemia debida a ERC que no recibían diálisis, 2726 (60%) tenían 65 años o más, mientras que 1418 (31%) tenían 75 años o más. De los 757 pacientes que recibieron epoetina alfa en los 3 estudios de pacientes con ERC en diálisis, 361 (47%) tenían 65 años o más, mientras que 100 (13%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias de seguridad o eficacia entre los pacientes geriátricos y los más jóvenes. La selección y el ajuste de la dosis para un paciente de edad avanzada deben individualizarse para alcanzar y mantener el objetivo de hemoglobina (ver sección 4.2.).
- De los 778 pacientes inscritos en los 3 estudios clínicos de epoetina alfa para el tratamiento de la anemia debida a quimioterapia concomitante, 419 recibieron epoetina alfa y 359 recibieron placebo. De los 419 que recibieron epoetina alfa, 247 (59%) tenían 65 años o más, mientras que 78 (19%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias globales en cuanto a seguridad o eficacia entre los pacientes geriátricos y los más jóvenes. Los requisitos de dosis de epoetina alfa en pacientes geriátricos y más jóvenes dentro de los 3 estudios fueron similares.
- De los 1.731 pacientes incluidos en los 6 estudios clínicos de epoetina para la reducción de las transfusiones de glóbulos rojos alogénicos en pacientes sometidos a cirugía electiva, 1.085 recibieron epoetina alfa y 646 recibieron placebo o tratamiento estándar. De los 1085 pacientes que recibieron epoetina alfa, 582 (54%) tenían 65 años o más, mientras que 245 (23%) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias globales en cuanto a seguridad o eficacia entre los pacientes geriátricos y los más jóvenes. Los requisitos de dosis de epoetina alfa en pacientes geriátricos y más jóvenes en los 4 estudios que utilizaron la pauta de 3 veces por semana y en los 2 estudios que utilizaron la pauta semanal fueron similares. En los estudios clínicos de epoetina alfa para el tratamiento de pacientes tratados con zidovudina para la infección por VIH no se incluyó un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes.

4.7. Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

Se espera que la influencia del EPOTROPIN- α [®] Solución Inyectable sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas sea nula o insignificante

4.8. Reacciones Adversas

Las siguientes reacciones adversas graves se tratan con mayor detalle en otras secciones de la ficha técnica:

- Aumento de la mortalidad, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y tromboembolismo (*ver sección 4.4.*).
- Aumento de la mortalidad y/o aumento del riesgo de progresión o recidiva tumoral en pacientes con cáncer (*ver sección 4.4.*).
- Hipertensión (*ver sección 4.4.*).
- Convulsiones (*ver sección 4.4.*).
- APCR (*ver sección 4.4.*).
- Reacciones alérgicas graves (*ver sección 4.4.*).
- Reacciones cutáneas graves (*ver sección 4.4.*).

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un medicamento no pueden compararse directamente con las tasas de los estudios clínicos de otros medicamentos y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Pacientes con enfermedad renal crónica

Pacientes adultos

Para identificar las reacciones adversas a epoetina alfa se utilizaron tres estudios dobles ciego, controlados con placebo, que incluyeron 244 pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis. En estos estudios, la edad media de los pacientes era de 48 años (rango: 20 a 80 años). 133 (55%) pacientes eran hombres. La distribución racial era la siguiente: 177 (73%) pacientes eran blancos, 48 (20%) pacientes eran negros, 4 (2%) pacientes eran asiáticos, 12 (5%) pacientes eran de otra raza, y faltaba información racial en 3 (1%) pacientes.

Para identificar las reacciones adversas a epoetina alfa se utilizaron dos estudios doble ciego controlados con placebo, en los que participaron 210 pacientes con ERC no sometidos a diálisis. En estos estudios, la edad media de los pacientes era de 57 años (rango: 24 a 79 años). Ciento veintiún (58%) pacientes eran hombres. La distribución racial era la siguiente: 164 (78%) pacientes eran blancos, 38 (18%) pacientes eran negros, 3 (1%) pacientes eran asiáticos, 3 (1%) pacientes eran de otra raza, y faltaba información racial en 2 (1%) pacientes.

Las reacciones adversas con una incidencia notificada $\geq 5\%$ en los pacientes tratados con epoetina alfa y que se produjeron con una frecuencia $\geq 1\%$ mayor que en los pacientes tratados con placebo se muestran en la tabla siguiente:

Tabla 3. Reacciones adversas en pacientes con ERC en diálisis

Reacción adversa	Pacientes tratados con epoetina alfa (n = 148)	Pacientes tratados con placebo (n = 96)
Hipertensión	27.7%	12.5%
Artralgia	16.2%	3.1%
Espasmo muscular	7.4%	6.3%
Pirexia	10.1%	8.3%
Mareos	9.5%	8.3%
Mal funcionamiento de un dispositivo médico (coagulación del riñón artificial durante la diálisis)	8.1%	4.2%
Oclusión vascular (trombosis del acceso vascular)	8.1%	2.1%
Infección de las respiratorias altas	6.8%	5.2%

Una reacción adversa grave adicional que se produjo en menos del 5% de los pacientes en diálisis tratados con epoetina alfa y en mayor proporción que con placebo fue la trombosis (2,7% con epoetina alfa y 1% con placebo) (*ver sección 4.4.*).

Las reacciones adversas con una incidencia notificada $\geq 5\%$ en los pacientes tratados con epoetina alfa y que se produjeron con una frecuencia $\geq 1\%$ mayor que en los pacientes tratados con placebo se muestran en la tabla siguiente:

Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes con ERC no en diálisis

Reacción adversa	Pacientes tratados con epoetina alfa (n = 131)	Pacientes tratados con placebo (n = 79)
Hipertensión	13.7%	10.1%
Artralgia	12.2%	7.6%

Otras reacciones adversas graves que se produjeron en menos del 5% de los pacientes tratados con epoetina alfa no en diálisis y en mayor proporción que con placebo fueron eritema (0.8% con epoetina alfa y 0% con placebo) e infarto de miocardio (0.8% con epoetina alfa y 0% con placebo) (ver sección 4.4.).

Pacientes pediátricos

En pacientes pediátricos con ERC en diálisis, el patrón de reacciones adversas fue similar al observado en adultos.

Pacientes con infección por VIH tratados con zidovudina

Se estudió a un total de 297 pacientes con infección por VIH tratados con zidovudina en 4 estudios controlados con placebo. Un total de 144 (48%) pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir epoetina alfa y 153 (52%) pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir placebo. Epoetina alfa se administró en dosis de entre 100 y 200 UI/kg 3 veces por semana por vía subcutánea durante un máximo de 12 semanas.

En los grupos de tratamiento combinado con epoetina alfa se inscribieron un total de 141 (98%) hombres y 3 (2%) mujeres con edades comprendidas entre los 24 y los 64 años. La distribución racial de los grupos de tratamiento combinado con epoetina alfa fue la siguiente: 129 (90%) blancos, 8 (6%) negros, 1 (1%) asiáticos y 6 (4%) otros.

En estudios doble ciego controlados con placebo de 3 meses de duración en los que participaron aproximadamente 300 pacientes infectados por el VIH tratados con zidovudina, las reacciones adversas con una incidencia $\geq 1\%$ en los pacientes tratados con epoetina alfa fueron:

Tabla 5. Reacciones adversas en pacientes con infección por VIH tratados con zidovudina

Reacción adversa	Epoetina alfa (n = 144)	Placebo (n = 153)
Pirexia	42%	34%
Tos	26%	14%
Erupción	19%	7%
Irritación en el lugar de la inyección	7%	4%
Urticaria	3%	1%
Congestión de las vías respiratorias	1%	No reportado
Embolia pulmonar	1%	No reportado

Pacientes con cáncer en quimioterapia

Un estudio doble ciego controlado con placebo de 16 semanas de duración en el que participaron 344 pacientes con anemia secundaria a la quimioterapia. Se evaluó la seguridad de 333 pacientes; 168 de 174 pacientes (97%) asignados al azar a epoetina alfa recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio, y 165 de 170 pacientes (97%) asignados al azar a placebo recibieron al menos una dosis de placebo. En el grupo tratado con epoetina alfa una

vez a la semana, se trató a un total de 76 hombres (45%) y 92 mujeres (55%) con edades comprendidas entre los 20 y los 88 años. La distribución racial del grupo de tratamiento con epoetina alfa fue de 158 blancos (94%) y 10 negros (6%). Epoetina alfa se administró una vez por semana durante una media de 13 semanas a una dosis de 20 000 a 60 000 UI por vía subcutánea (la dosis semanal media fue de 49 000 UI).

Las reacciones adversas con una incidencia notificada $\geq 5\%$ en los pacientes tratados con epoetina alfa que se produjeron con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo se muestran en la tabla siguiente:

Tabla 6. Reacciones adversas en pacientes con cáncer

Reacción adversa	Epoetina alfa (n = 168)	Placebo (n = 165)
Nausea	35%	30%
Vómitos	20%	16%
Mialgia	10%	5%
Artralgia	10%	6%
Estomatitis	10%	8%
Tos	9%	7%
Disminución de peso	9%	5%
Leucopenia	8%	7%
Dolor óseo	7%	4%
Erupción	7%	5%
Hiper glucemia	6%	4%
Insomnio	6%	2%
Dolor de cabeza	5%	4%
Depresión	5%	4%
Disfagia	5%	2%
Hipopotasemia	5%	3%
Trombosis	5%	3%

Pacientes sometidos a cirugía

Se estudió a 461 pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor en un estudio controlado con placebo (S1) y en un estudio comparativo de dosificación (2 regímenes de dosificación, S2). Un total de 358 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir epoetina alfa y 103 (22%) pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir placebo. Epoetina alfa se administró diariamente a una dosis de 100 a 300 UI/kg por vía subcutánea durante 15 días o a 600 UI/kg una vez por semana durante 4 semanas. Para los grupos de tratamiento combinado con epoetina alfa, se inscribieron un total de 90 (25%) y 268 (75%) mujeres con edades comprendidas entre los 29 y los 89 años. La distribución racial de los grupos de tratamiento con epoetina alfa combinado fue la siguiente: 288 (80%) blancos, 64 (18%) negros, 1 (< 1%) asiáticos y 5 (1%) otros. Las reacciones adversas con una incidencia notificada $\geq 1\%$ en los pacientes tratados con epoetina alfa que se produjeron con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo se muestran en la tabla siguiente:

Tabla 7. Reacciones adversas en pacientes quirúrgicos

Reacción adversa	Estudio S1			Estudio S2	
	Epoetina alfa 300 U/kg (n = 112) ^a	Epoetina alfa 100 U/kg (n = 101) ^a	Placebo (n = 103) ^a	Epoetina alfa 600 U/kg x 4 semanas (n = 73) ^b	Epoetina alfa 600 U/kg x 15 días (n = 72) ^b
Náuseas	47%	43%	45%	45%	56%
Vómitos	21%	12%	14%	19%	28%
Prurito	16%	16%	14%	12%	21%
Cefalea	13%	11%	9%	10%	18%

Dolor en el punto de inyección	13%	9%	8%	12%	11%
Escalofríos	7%	4%	1%	1%	0%
Trombosis venosa profunda	6%	3%	3%	0% ^c	0% ^c
Tos	5%	4%	0%	4%	4%
Hipertensión	5%	3%	5%	5%	6%
Erupción cutánea	2%	2%	1%	3%	3%
Edema	1%	2%	2%	1%	3%

^aEl estudio incluyó a pacientes sometidos a cirugía ortopédica tratados con epoetina alfa o placebo durante 15 días.

^bEn el estudio participaron pacientes sometidos a cirugía ortopédica tratados con epoetina alfa 600 UI/kg semanales durante 4 semanas o 300 UI/kg diarios durante 15 días. Las TVP se determinaron por los síntomas clínicos.

Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de epoetina alfa.

Dado que estas reacciones se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Convulsiones (*ver sección 4.4.*).
- APCR (*ver sección 4.4.*).
- Reacciones alérgicas graves (*ver sección 4.4.*).
- Reacciones en el lugar de la inyección, incluyendo irritación y dolor.
- Porfiria
- Reacciones cutáneas graves (*ver sección 4.4.*).

Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, incluyendo la metodología del ensayo, la manipulación de la muestra, el momento de la recogida de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra la epoetina alfa con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede inducir a error.

Los anticuerpos neutralizantes frente a la epoetina alfa que reaccionan de forma cruzada con la eritropoyetina endógena y otros AEEs pueden provocar APCR o anemia grave (con o sin otras citopenias) (*ver sección 4.4.*).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a los siguientes canales: ftvigilancia@labot.com.pe, Teléfono 00 - (51) 626 8600 Anexos: 6120, 6122, 6128, 6130 o al Sistema Peruano de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia.

4.9. Sobredosis

La sobredosis de EPOTROPIN- α ® Solución Inyectable puede causar niveles de hemoglobina por encima del nivel deseado, lo cual debe manejarse con la suspensión o reducción de dosis de EPOTROPIN- α ® Solución Inyectable y/o con flebotomía, según esté clínicamente indicado (ver sección 5.1.). Se han observado casos de hipertensión grave después de una sobredosis con AEEs (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades Farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros preparados antianémicos, eritropoyetina, código ATC: B03XA01.

Mecanismo de Acción:

EPOTROPIN- α ® Solución Inyectable estimula la eritropoyesis por el mismo mecanismo que la eritropoyetina endógena.

EPOTROPIN- α ® Solución Inyectable aumenta el recuento de reticulocitos a los 10 días de inicio, seguido por aumentos en el recuento de GR, la hemoglobina y el hematocrito, normalmente en un plazo de 2 a 6 semanas. La tasa de aumento de la hemoglobina varía de un paciente a otro y depende de la dosis de EPOTROPIN- α ® Solución Inyectable administrado. Para la corrección de la anemia en pacientes en diálisis, no se observó una mayor respuesta biológica a dosis superiores a 300 UI/kg, 3 veces por semana.

5.2. Propiedades Farmacocinéticas

En pacientes adultos y pediátricos con ERC, la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de la eritropoyetina plasmática tras la administración intravenosa de epoetina alfa osciló entre 4 a 13 horas. Tras la administración subcutánea, la C_{max} se alcanzó en un plazo de 5 a 24 horas. La $t_{1/2}$ en pacientes adultos con creatinina sérica superior a 3 mg/dL fue similar entre los que no estaban en diálisis y los que se mantenían en diálisis. Los datos farmacocinéticos no indican diferencias aparentes en epoetina alfa entre pacientes adultos mayores o menores de 65 años.

Se realizó un estudio farmacocinético en el que compararon 150 UI/kg vía subcutánea, 3 veces por semana con un régimen de dosificación semanal de 40 000 UI subcutáneas durante 4 semanas en sujetos sanos ($n = 12$) y durante 6 semanas en pacientes oncológicos anémicos ($n = 32$) que recibían quimioterapia cíclica. No hubo acumulación de eritropoyetina sérica tras los 2 regímenes de dosificación durante el periodo de estudio. El régimen semanal de 40 000 UI tuvo una C_{max} más elevado (3 a 7 veces), un T_{max} más prolongado (2 a 3 veces), un $AUC_{0-168 h}$ más elevado (2 a 3 veces) de eritropoyetina y un aclaramiento más bajo (CL) (50%) que el régimen de 150 UI/kg, 3 veces por semana. En pacientes anémicos con cáncer, el promedio de $t_{1/2}$ fue similar (40 horas con un intervalo de 16 a 67 horas) después de ambos regímenes de dosificación. Tras la dosificación de 150 UI/kg 3 veces por semana, los valores de T_{max} y CL fueron similares (13.3 ± 12.4 vs 14.2 ± 6.7 horas, y 20.2 ± 15.9 vs 23.6 ± 9.5 mL/h/kg) entre la semana 1 cuando los pacientes estaban recibiendo quimioterapia ($n = 14$), y la semana 3, cuando los pacientes no estaban recibiendo quimioterapia ($n = 4$). Se observaron diferencias tras la dosificación semanal de 40 000 UI con T_{max} (38 ± 18 horas) más prolongado y CL (9.2 ± 4.7 mL/h/kg) más bajo durante la semana 1 cuando los pacientes estaban recibiendo quimioterapia ($n = 18$) comparado con aquellos (22 ± 4.5 horas, 13.9 ± 7.6 mL/h/kg, respectivamente) durante la semana 3 cuando los pacientes no estaban recibiendo quimioterapia ($n = 7$).

El perfil farmacocinético de epoetina alfa en pacientes pediátricos parece similar al de los adultos.

La farmacocinética de epoetina alfa no ha sido estudiada en pacientes con infección de VIH.

5.3. Datos Preclínicos sobre Seguridad

El potencial carcinogénico de epoetina alfa no ha sido evaluado.

Epoetina alfa no fue mutagénico ni clastogénico bajo las condiciones ensayadas: Epoetina alfa fue negativo en el ensayo de mutación inversa bacteriana *in vitro* (prueba de Ames), en el ensayo de mutación genética en células de mamíferos *in vitro* (el locus de la hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa [HGPRT]), en un ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en células de mamíferos y en el ensayo de micronúcleos en ratones *in vivo*.

Cuando se administró por vía intravenosa a ratas macho y hembra antes y durante el apareamiento, y a las hembras hasta el inicio de la implantación (hasta el día gestacional 7; la dosificación se interrumpió antes del inicio de la organogénesis), dosis de 100 y 500 UI/kg/día de epoetina alfa causaron ligeros aumentos en la pérdida preimplantacional, pérdida post-implantacional y disminuciones en la incidencia de fetos vivos. No está claro si estos efectos reflejan un efecto del fármaco sobre el entorno uterino o sobre el conceptus. Este nivel de dosis en animal de 100 UI/kg/día se aproxima a la dosis inicial clínica recomendada, dependiendo de la indicación de tratamiento del paciente, pero puede ser inferior a la dosis clínica en pacientes cuyas dosis han sido ajustadas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Listado de Excipientes

- Albúmina humana.
- Citrato de sodio.
- Ácido cítrico.
- Cloruro de sodio.
- Agua para inyección.

6.2. Incompatibilidades

Este producto no debe mezclarse con otros medicamentos, disolventes o diluyentes.

6.3. Tiempo de Vida Útil

30 meses

6.4. Precauciones Especiales de Conservación y Otras consideraciones

Almacenar entre 2°C a 8°C. Evitar la congelación. Proteger de la luz.

No agitar el vial, dado que puede desnaturalizar la proteína y convertirlo en biológicamente inactivo.

Cualquier porción no usada de la solución deberá ser descartada.

6.5. Naturaleza y Contenido del Envase

Caja de cartón x 1 vial de vidrio tipo I incoloro con tapón de bromobutilo color gris con precinto de aluminio y tapa flipp-off color azul x 1 mL.

6.6. Precauciones Especiales de Eliminación y Otras Manipulaciones

No administrar por perfusión intravenosa o juntamente con otras soluciones medicamentosas.

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

- presenta signos visibles de deterioro tales como grietas en el envase inmediato, precinto de aluminio y tapa flip-off rotos.
- sabe o cree que puede haber sido congelado accidentalmente, o
- se ha producido una avería en el refrigerador.
- si al revisar el producto, este no es una solución clara o incolora.

El producto es de un solo uso. Tome sólo una dosis de EPOTROPIN- α ® Solución Inyectable de cada vial, desechando la solución no deseada antes de la inyección. 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.

6.7. FABRICANTE Y TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Fabricado por: **Kexing Biopharm Co., Ltd. – China.**
Para: Droguería **LABORATORIOS AMERICANOS S.A.**

DIRECCIÓN Y TELÉFONO DE LA EMPRESA PARA MAYOR INFORMACIÓN:

Calle Los Eucaliptos, Lote 1B-A, Z.I. A - Santa Genoveva. Lurín.

Lima - Perú.

Teléf.: 626-8600

Fax: 326-4793

<http://www.labot.com.pe>

6.8. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO DE LA FICHA TÉCNICA

Marzo, 2025