

ERITROMAX SOLUCIÓN INYECTABLE 3000 UI/mL
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

ERITROMAX SOLUCIÓN INYECTABLE

Epoetina alfa humana recombinante 1.000 U.I.; 2.000 U.I. o 40.000 U.I.

Composición:**ERITROMAX®** solución inyectable:

Cada ml contiene:

epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO)..... 1.000 U.I.; 2.000 U.I.; 3.000 U.I.;
 4.000 U.I.; 10.000 U.I. o 40.000 U.I.

Excipientes: Albúmina humana, cloruro de sodio, fosfato de sodio monobásico anhidro, hidróxido de sodio**, fosfato de sodio dibásico anhidro *** y agua para inyectables c.s.p.

** hidróxido de sodio está presente en la formulación de las concentraciones de 500 U.I./mL, 1.000 U.I./mL; 2.000 U.I./mL; 3.000 U.I./mL y 40.000 U.I./mL.

***fosfato de sodio dibásico anhidro está presente en la formulación de las concentraciones de 4.000 U.I./mL y 10.000 U.I./mL.

Administración: intravenosa o subcutánea**Características Farmacológicas:**

ERITROMAX®, es una solución estéril y aplogénica altamente purificada. El gen de epoetina se encuentra en la cadena larga del cromosoma 7. Posee 5 exons y 4 introns.

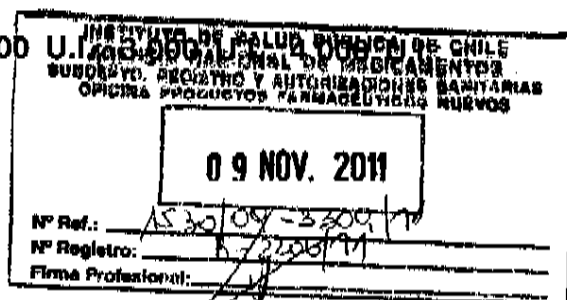
El gen codifica un polipéptido de 193 aminoácidos. Los primeros 27 aminoácidos constituyen el péptido señalizador y son fragmentados en la célula previamente a su secreción.

La codificación de EPO está rodeada por las secuencias reconocidas por la enzima de restricción APA I, que, por su turno, necesita de las secuencias internas de APA I. Por lo tanto, el tratamiento de un fragmento del gen de EPO con esta enzima libera un único fragmento que contiene la totalidad de la secuencia codificadora.

En 1984, POWEL et al. construyeron un vector de expresión insertando el fragmento APA I frente a un promotor fuerte de eucariontes, obteniéndose genealogías estables productoras de grandes cantidades de EPO. Esta EPO es inmunológica y biológicamente indistinguible de EPO humana endógena y es estructuralmente similar. Fue caracterizada química y biológicamente como epoetina alfa humana recombinante presentando ligeras diferencias de comportamiento con otras versiones de EPO tales como la epoetina beta humana recombinante y la epoetina omega humana recombinante. La producción de este principio activo es realizado por fermentación de células de esta línea en biorreactores. Es purificada por métodos sucesivos de cromatografía en columna, a partir de sobrenadantes del medio de cultura exento de antibióticos.

1. Farmacología

ERITROMAX® es utilizado como estimulante de la eritropoyesis, siendo por esto un producto contra la anemia.



FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Página 1 de 7

Ref.: 1530/09-3309/11

Reg.ISP N°:B-2206/11

**ERITROMAX SOLUCIÓN INYECTABLE 3000 UI/mL
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

2. Toxicología

2.1 Toxicidad aguda: Fueron administrados tres niveles de dosis en ratones y perros: dosis máxima (25.000 U.I./Kg), dosis media (10.000 U.I./Kg) y dosis mínima (4.000 U.I./Kg) La administración fue realizada en un único día, dosis única y quedó en observación por 7 días. La DL50 estimada no es menor que 25.000 U.I./Kg tanto para los ratones cuanto para perros.

2.2. Toxicidad crónica: las mayores mudanzas observadas en el teste de toxicidad crónica son la hiperplasia eritróide y megacariocítica del bazo y medula ósea debido a la excesiva acción farmacológica.

Un efecto adverso secundario de desorden hemocinética es debido al aumento de las células rojas, congestión y trombogénesis en el corazón y riñón, y fueron observados cardiomiopatía y infarto del riñón. Se concluyó que con 10 U.I./Kg/día no fueron observados efectos adversos en machos y, en hembras, no se observó nivel de eficacia. Ninguna muerte fue observada en 60 U.I./Kg/día y 60 U.I./Kg/día fue considerada la dosis máxima tolerada (MTD).

3. Farmacocinética:

Absorción: El pico en la concentración plasmática de EPO fue alcanzado en 600-720 minutos después de la administración subcutánea y la concentración declinó exponencialmente después del pico. La disponibilidad biológica es de 43,1%.

Distribución: La valoración de EPO en todos los órganos testados fue menor que en el plasma, excepto en la bilis, indicando que la afinidad de la EPO por los tejidos es muy baja.

Metabolismo: La concentración de EPO excretada por la orina en 24 horas fue de 13,6%, 12,5% y 19,4%, en las dosis de 1.000, 5.000 y 10.000 U.I./Kg, respectivamente.

Eliminación: La valoración de EPO excretada en la orina por 24 horas fue de 318 +/- 225, 1.500 +/- 866 y 4.590 +/- 4.600 U.I. en las dosis de 1.000, 5.000 y 10.000 U.I./Kg, respectivamente.

Indicaciones:

~~ERITROMAX® es utilizado como estimulante de la eritropoyesis, siendo por lo tanto, un producto antianémico indicado para el tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal y que se someten al régimen de diálisis. También es indicado en el tratamiento de anemia asociado al cáncer y utilización de quimioterápicos (nefrotóxicos o mielosupresor), anemia en pacientes HIV positivo sometidos al AZT, en procedimientos previos y perioperatorios, en enfermedades crónicas degenerativas (artritis reumatoide).~~

Tratamiento de la anemia asociada con la insuficiencia renal crónica en pacientes adultos y pediátricos en hemodiálisis, diálisis peritoneal y prediálisis. Tratamiento de la anemia y reducción de los requisitos para la transfusión en pacientes adultos con cáncer con malignidades no mieloides que reciben quimioterapia. Tratamiento de la anemia en pacientes adultos infectados con VIH que están siendo tratados que están siendo tratados con zidovudina, con niveles de eritropoyetina endógena de 500 mUI/mL. Para facilitar la recolección de sangre autóloga dentro de un programa de predepósito y disminuir el riesgo de recibir transfusiones de sangre alogénica en pacientes con hematocritos de 33-39%, que tienen planificada una cirugía mayor programada, y se espera, que requieran más sangre que la que puede obtenerse mediante las técnicas de recolección de sangre autóloga en ausencia de epoetina alfa. Está indicada en pacientes adultos con anemia leve a moderada (hemoglobina > 10 a 13 g/dL) planificados para cirugía electiva con una pérdida de sangre moderada esperada (2-4 unidades o 900 a 1800 mL) para reducir la exposición a transfusiones de sangre alogénica y para facilitar la recuperación eritropoyética.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

**ERITROMAX SOLUCIÓN INYECTABLE 3000 UI/mL
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****Contraindicaciones:**

- Este medicamento no debe ser administrado en casos conocidos de hipersensibilidad a la epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO), albúmina sérica humana o productos derivados de células de mamíferos.
- **Los pacientes que desarrollen Aplasia Pura de Glóbulos Rojos mediada por anticuerpos (PRCA) después del tratamiento con alguna eritropoyetina no deben recibir Epoetina alfa o cualquiera otra eritropoyetina.**
- **Hipertensión no controlada.**
- **Todas las contraindicaciones asociadas con programas de predonación de sangre autóloga se debe respetar en pacientes a los que se les administra un suplemento con Epoetina alfa.**
- **Pacientes que están planificados para recibir cirugía y no pueden recibir profilaxis antitrombótica adecuada.**
- **Pacientes con enfermedad coronaria severa, arterial periférica, carótida o cerebral vascular, incluyendo pacientes con infarto de miocardio reciente o accidente cerebrovascular. Pacientes con antecedentes de eventos tromboembólicos.**

Modo de uso y cuidados de conservación después de abierto:

Tanto las presentaciones en frasco ampolla con solución inyectable como las en jeringa prellenas son administradas por la vía subcutánea, o por la vía intravenosa. Cualquiera solución remaneciente deberá ser desechada.

Posología:**Dosis inicial:**

La dosis inicial recomendada es 25-50 U.I./Kg tres veces a la semana, por vía intravenosa o subcutánea, con la recomendación de iniciarse el tratamiento con dosis menor de ~~esta~~ **este** ~~foja~~ **este** ~~promedio~~. La dosis y la frecuencia deben ser ajustadas de acuerdo con la respuesta del paciente. La hemoglobina debe ser analizada, por lo menos, 1-2 veces a la semana, hasta que se alcance un valor estable de 10-12 g/dL y se establezca una dosis de mantenimiento para "Tratamientos prolongados". Cuando ~~es~~ **es** utilizada en diálisis, se debe administrar después de realizada la diálisis.

Los niveles de hierro deben ser analizados antes y durante el tratamiento. En caso de deficiencia de hierro se puede administrar hierro por vía oral o intravenosa. Las reservas de hierro pueden bajar de forma rápida al iniciar el tratamiento y normalmente, el nivel de hierro-ferritina debe ser mantenido cerca de 100ng/mL, antes y durante el tratamiento.

Si la hemoglobina del paciente ~~crece~~ **aumenta** muy rápidamente (cerca de 2g/dL a la semana), el tratamiento con epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO) debe ser reducido o suspendido y reiniciado con dosis menores, cuando ~~son~~ **son** reestablecidos los niveles deseados.

Antes de iniciar el tratamiento, deberán ser descartadas otras causas de anemia (deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico, intoxicación con aluminio, deficiencia de hierro, infecciones, etc), caso contrario, la eficiencia de la epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO) no puede ser garantizada.

Para el tratamiento inicial, cuando sea necesario, la dosis deberán ser aumentada ~~de a~~ **de** 15-25 U.I./Kg tres veces a la semana, ~~después~~ **después** en **Intervalos** de dos semanas ~~del tratamiento inicial~~ **es decir, tras dos semanas de tratamiento**, se pasa a 40-55 U.I./Kg tres veces a la semana, y si es necesario aumentar, llegando a 60-75 U.I. /Kg, tres veces a la semana, hasta alcanzar un nivel óptimo de hemoglobina de 10-12 g/dL (hematocrito 30-35%).

El límite máximo de la dosis de este medicamento, de 225 U.I./Kg. a la semana, no debe jamás ser ~~ultrasobrepasado~~ **ultrasobrepasado** sin ser analizados previamente otros factores que puedan contribuir para la falta de respuesta de la eritropoyesis. Los pacientes con medula ósea funcional, reservas de hierro y exenta de infecciones, normalmente responden al tratamiento con 50 U.I./Kg (o menos) tres veces a la semana y llegan a los niveles esperados en 3-6 semanas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.: 1530/09-3309/11

Reg.ISP N°:B-2206/11

ERITROMAX SOLUCIÓN INYECTABLE 3000 UI/mL

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Tratamiento prolongado:

Se recomienda una dosis media de mantenimiento de 60-100 U.I./Kg a la semana, dividida en 2 a 3 dosis. Una vez que la dosis de mantenimiento es establecida, el hematocrito/hemoglobina debe ser analizado semanalmente. Si la respuesta hematológica indica la necesidad de una dosis de mantenimiento que exceda a 100-125 U.I./Kg a la semana, se debe analizar detalladamente el nivel de hierro, pérdida de sangre, condiciones inflamatorias, infecciones, exceso de aluminio y otras causas de hipoplasia de medula ósea y entonces solamente así la dosis de epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO) podrá ser aumentada en niveles escalonares de 15-25 U.I./Kg. por dosis, durante un período de 3-4 semanas, bajo la supervisión de un médico. No se recomienda exceder 200 U.I./Kg. tres veces a la semana. En pacientes con reservas bajas de hierro, o con infecciones, o con intoxicación por aluminio, el efecto de la epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO) puede ser retardado o reducido.

Programa de donación previa de sangre autólogo en pacientes adultos a ser sometidos a cirugía.

Todas las contraindicaciones, precauciones y advertencias asociadas al programa de donación sanguínea autóloga deben ser respetadas. La epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO) debe ser administrada dos veces a la semana, durante 3 semanas antes de la cirugía, si el intervalo de tiempo entre la donación y la cirugía permitir. A cada visita del paciente, una unidad de sangre es recolectada y almacenada para la transfusión autóloga, caso el paciente posea taja de hematocrito y/o de hemoglobina aceptables (>. 33% y >. 11 g/dL, respectivamente).

Se recomienda la posología de 600 U.I./Kg por vía intravenosa, 2 veces a la semana. En los pacientes que necesitan de menor intensidad de estimulación, la posología de 150-300 U.I./Kg, 2 veces a la semana, se mostró útil en aumentar los niveles de donación previa autóloga y en disminuir la subsiguiente reducción del hematocrito.

El estado hiérico debe ser evaluado en todos los pacientes antes del tratamiento con Eritromax®. La deficiencia de hierro, si esta presente, debe ser corregida antes del paciente ingresar al programa de donación autóloga. En pacientes anémicos, la causa de la anemia debe ser explorada antes del principio de la terapia con epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO). La administración adecuada de hierro (por ejemplo, por lo menos 200 mg de hierro elemental vía oral diariamente) debe ser empezada así que posible y debe ser continuada a lo largo de toda la terapia.

Pacientes peri-quirúrgicos (sin donación de sangre autólogo)

Debe ser utilizada la vía subcutánea de administración. Todos los pacientes tratados con Eritromax® deben recibir una adecuada administración de hierro (por ejemplo, 200mg/día de hierro elemental, por vía oral), durante todo el tiempo de tratamiento con epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO).

La dosis recomendada es de 600 U.I./Kg de epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO), por semana durante tres semanas (días -21, -14 y -17) antes de la cirugía y en el día de la cirugía. En los casos es que es necesario acortar el tiempo de preparación para la cirugía para menos de tres semanas, la dosis de 300 U.I./Kg debe ser administrada diariamente durante diez días consecutivos, antes de la cirugía, en el día de la cirugía y en los cuatro días inmediatamente posteriores a la misma.

Si posible, la administración hiérica debe ser empezada antes del tratamiento con epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO) para atngir estoques adecuados de hierro.

Advertencias:

Si es observado el desarrollo de hipertensión se debe excluir la sobrecarga de fluidos y se debe prescribir drogas antihipertensivas, de preferencia vasodilatadores periféricos, antes de la reducción del "peso seco", ya que esta podrá originar una elevación del hematocrito y de la viscosidad. Si ocurren encefalopatías debido a la hipertensión aguda (con o sin convulsiones), debe ser realizado un tratamiento antihipertensivo agresivo y el tratamiento con la epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO) deberá ser interrumpido. Luego después de controlada la hipertensión, si es recomendado el tratamiento con epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO), su administración solamente deberá ser reestablecida con bajas dosis (15-20 U.I./Kg., tres veces a la semana) y bajo control médico y monitoreo riguroso de la hemoglobina y de la presión sanguínea. Si la hipertensión permanecer bajo control, el tratamiento podrá continuar hasta que la hemoglobina alcance valores superiores a 10-12g/dL.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

ERITROMAX SOLUCIÓN INYECTABLE 3000 UI/mL**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL****Precauciones:**

En pacientes con hipertensión arterial incontrolable, con enfermedad isquémica y/o antecedentes de convulsiones y pérdida de la memoria, este medicamento deberá ser administrado con extremo cuidado, y solamente con un monitoreo clínico riguroso, incluyendo evidencia de aumento de hipertensión. Durante el tratamiento con epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO), debe ser controlada la presión arterial, los electrolitos de la sangre, las plaquetas y la hemoglobina. El número de plaquetas puede crecer moderadamente durante el tratamiento inicial. Si la presión arterial comienza a aumentar, eventualmente acompañada de dolor de cabeza, se debe realizar un tratamiento agresivo antihipertensivo. Los pacientes con dificultad para controlar la presión arterial deben ser tratados clínicamente hasta que adquieran un adecuado control de la presión sanguínea.

Durante el tratamiento con este medicamento, la hemoglobina debe ser controlada, por lo menos 1-2 veces a la semana, hasta que alcance un nivel estable de 10-12 g/dL. Una vez que la hemoglobina se estabilice a un valor deseado, debe ser controlada semanalmente. Durante el tratamiento de la anemia, puede ocurrir aumento del apetito asociado a un aumento del potasio. Si durante la diálisis se observa la hipercalemia, se debe ajustar la dieta y el régimen de diálisis. Si es observado un aumento de la viscosidad sanguínea debido a un aumento de la masa circulante de glóbulos rojos, puede ser exigida una adición en la demanda de heparina durante las sesiones de diálisis.

Uso en ancianos, niños y otros grupos de riesgo:**1. Uso durante el embarazo y lactación:**

Durante el embarazo y lactación, este medicamento deberá ser administrado solamente en casos de extrema necesidad. No se conoce los efectos de la administración de epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO) durante este período sobre el feto o recién nacido, o sobre la capacidad reproductiva.

2. Uso para personas de más de 65 años de edad:

No existen estudios clínicos, en valoración suficiente, para establecer la seguridad y eficacia de la epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO) en ancianos.

3. Niños:

No existen estudios clínicos, en valoración suficiente, para establecer la seguridad y eficacia de la epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO) en niños.

Interacciones Medicamentosas:

Las interacciones medicamentosas a continuación fueron seleccionadas en vista de su potencial clínico (no ocurren necesariamente).

Nota: Combinaciones que contengan alguno de esos medicamentos, pueden interactuar con la epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO).

Agentes antihipertensivos:

La epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO) aumenta la presión sanguínea, posiblemente el nivel de hipertensión, especialmente cuando el hematocrito aumenta rápidamente, siendo aconsejable la administración de una terapia antihipertensiva más intensiva (aumento en la dosis, administración adicional y/o medicamentos más potentes), como un control en la presión sanguínea.

Andrógenos:

Una vez que los andrógenos aumentan la sensibilidad de los progenitores de las células rojas para la epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO) endógena y posiblemente estimulan la secreción de epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO) residual endógena, estas drogas fueron utilizadas como un auxilio para la terapia de la epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO) en algunos pacientes para disminuir la valoración total de epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO) necesaria para mejorar la anemia. La administración intramuscular semanal de 100 mg de decanoato de nandrolona, en un número limitado de hombres con falencia renal crónica, proporcionó una respuesta aumentada con bajas dosis de epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO) (o sea, un total de 2.000 U.I. intravenosa, 3 veces a la

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.: 1530/09-3309/11

Reg.ISP N°:B-2206/11

**ERITROMAX SOLUCIÓN INYECTABLE 3000 UI/mL
FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**

semana), mejorando la respuesta del hematocrito de 27,5% en los pacientes en terapia de baja dosis aislada para 33%, en pacientes tratados concomitantemente. La terapia androgenica aislada es reconocidamente asociada a efectos adversos substanciales, y estudios controlados son necesarios para establecer los riesgos y beneficios de la terapia combinada de andrógenos y epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO).

Desmopressina:

La terapia combinada de epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO) y desmopressina resultó en un efecto acumulativo en la reducción del tiempo de sangría, inducido por la uremia y epistaxis, en pacientes en el estadio final de la enfermedad renal. El tiempo de sangría disminuyó de 45 minutos para 22, 19o 14 minutos, cuando el paciente fue tratado con la Epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO), estrógenos conjugados o desmopressina, respectivamente. Cuando la epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO) y la desmopressina fueron utilizadas simultáneamente, el tiempo de sangría disminuyó para 10 minutos.

Otras drogas:

La probenecida mostró inhibir la secreción tubular renal de la epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO) endógena en animales. La importancia de esta inhibición en humanos no es conocida. Pero la posibilidad de esta interacción debe ser considerada cuando la epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO) y la probenecida son administradas en conjunto.

Heparina:

Un aumento en la dosis de heparina puede ser exigido en pacientes que reciben hemodíalisis, porque la epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO) aumenta el volumen celular sanguíneo, que puede llevar a la coagulación en el dializador y/o acceso vascular.

Suplementos de hierro:

Algunos pacientes necesitan hierro suplementario por vía oral o endovenosa, conforme su cuadro clínico.

Reacciones Adversas a Medicamentos:

Los datos que se disponen en la actualidad indican que este producto es, en general, bien aceptado. Los efectos adversos que fueron descritos no son necesariamente atribuidos a la terapia con epoetina alfa humana recombinante (rHu EPO). Se ha descrito como efecto secundario: hipertensión, **trombosis**, síntomas "flu-like" (similares a los de la gripe), hipercalemia.

Reacciones adversas serias de la droga incluyen trombosis venosas y arteriales y embolismo (Incluyendo algunos resultados fatales), tal como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, trombosis arterial, trombosis retinal, y trombosis de derivación (Incluyendo equipo de diálisis).

Superdosis: Sobredosis

La dosis máxima que puede ser administrada en dosis única o múltiples dosis no fue determinada. Dosis mayores que 1.500 unidades/Kg por tres o cuatro semanas fue administrada sin ser observado efecto tóxico directo. La terapia con ERITROMAX® puede resultar en policitemia si el hematocrito no es cuidadosamente controlado y la dosis apropiadamente ajustada. Si el valor del hematocrito exceder los niveles esperados el tratamiento con ERITROMAX® podrá ser interrumpido temporalmente hasta que los niveles del hematocrito vuelvan a los valores planeados; la terapia podrá ser mantenida utilizándose dosis bajas. Una flebotomía podrá ser indicada en la presencia de niveles extremadamente elevados de hemoglobina y/o de hematocrito.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Ref.: 1530/09-3309/11

Reg.ISP N°:B-2206/11

ERITROMAX SOLUCIÓN INYECTABLE 3000 UI/mL

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

Almacenamiento:

Conservar el producto en ~~la nevera~~ entre 2°C y 8°C. No congelar. El periodo de eficacia está indicado en la caja del medicamento. No utilizar el producto después de la fecha de vencimiento. No utilice si la solución está turbia. Cualquiera solución remaneciente debe ser desechada.

Reg. MSn°.: 1.1637.0024 Farmacéutico Responsable: Satoro Tabuchi -
CRF-SP n° 4.931

Blausiegel Ind. e Com. Ltda., Sao Paulo, Brasil

CNPJ 58.430.828/0005-93

Rodovia Raposo Tavares km 30,5 -n° 2833 - predio 200

CEP: 06705-030- Cotia - SP

www.blausiegel.net

Hecho en Brasil

Registro Sanitario ISP n°. **XXXXX**

Importado y distribuido por:

Laboratorio Biosano S.A. Santiago -

Chile

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

Página 7 de 7

