

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTOS ROCHE, S.A.

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

NeoRecormon Multidosis 50.000 UI Polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 vial contiene 50.000 unidades internacionales (UI) correspondientes a 415 µg de epoetina beta (eritropoyetina recombinante humana).

1 ampolla contiene 10 ml de disolvente (agua para inyección con alcohol bencílico y cloruro de benzalconio como conservantes).

1 ml de solución reconstituida contiene 5000 UI de epoetina beta.

Lista de excipientes, en 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica (anemia renal) en pacientes sometidos a diálisis.
- Tratamiento de la anemia renal sintomática en pacientes que aún no están sometidos a diálisis.
- Prevención y tratamiento de la anemia en pacientes adultos con tumores sólidos y tratados con quimioterapia con platino susceptible de inducir anemia (cisplatino: 75 mg/m²/ciclo, carboplatino: 350 mg/m²/ciclo)
- Tratamiento de la anemia en pacientes adultos con mieloma múltiple, linfoma no-Hodgkin de bajo grado o leucemia linfocítica crónica, que tienen deficiencia* relativa de eritropoyetina y están recibiendo terapia antitumoral.
- Aumentar el rendimiento de la sangre autóloga de pacientes incluidos en un programa de predonación.
Debe sopesarse su uso en esta indicación frente al riesgo aumentado de episodios tromboembólicos que han sido comunicados. Sólo debe administrarse el tratamiento a pacientes con anemia moderada (Hb 10 - 13 g/dl [6,21 - 8,07 mmol/l], sin deficiencia de hierro) si no se dispone de procedimientos para conservar la sangre o si éstos son insuficientes cuando la cirugía mayor electiva programada requiera un gran volumen de sangre (4 o más unidades de sangre en mujeres o 5 o más unidades en hombres).

*La deficiencia viene definida como un nivel bajo de eritropoyetina en suero, inadecuado en relación al grado de anemia.

4.2 Posología y forma de administración

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

Este preparado multidosis puede ser utilizado con varios pacientes. Para evitar el riesgo de infección cruzada observen siempre técnicas asépticas y usen jeringas y agujas estériles desechables para cada

administración. Sírvanse comprobar que sólo se encuentra en uso un vial de NeoRecormon Multidoses (es decir, reconstituido) en un momento dado.

Tratamiento de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica

La solución reconstituida puede ser administrada por vía subcutánea o intravenosa. En caso de administración intravenosa, la solución debe ser inyectada a lo largo de unos 2 minutos, p.ej. en pacientes en hemodiálisis por vía de la fístula arteriovenosa al final de la diálisis.

En pacientes no hemodializados debe preferirse siempre la administración subcutánea a fin de evitar la punción de venas periféricas.

El objetivo del tratamiento es incrementar el hematocrito al 30 - 35 % siendo el aumento semanal de al menos 0,5 %. No debe excederse el valor del 35 %.

En presencia de hipertensión o de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares o vasculoperiféricas hay que determinar de modo individual el incremento semanal y el valor objetivo del hematocrito teniendo en cuenta el cuadro clínico. En algunos pacientes puede que el hematocrito óptimo sea inferior al 30 %.

El tratamiento con NeoRecormon se divide en dos fases:

1. Fase de corrección

- Administración subcutánea

La dosis inicial es 3 x 20 UI/kg por semana. La dosis puede incrementarse cada 4 semanas en 3 x 20 UI/kg y semana si el aumento del hematocrito no ha sido adecuado (< 0,5 % por semana).

La dosis semanal puede dividirse en dosis diarias.

- Administración intravenosa

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

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

2. Fase de mantenimiento

Para mantener el hematocrito entre el 30 y 35 % la dosis es inicialmente reducida a la mitad de la previamente administrada. Posteriormente, se ajustará la dosis individualmente para el paciente a intervalos de una o dos semanas (dosis de mantenimiento).

En caso de administración subcutánea, la dosis semanal puede administrarse con una inyección a la semana o bien dividiendo la dosis en tres o siete veces a la semana.

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

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

Tratamiento de pacientes con tumores sólidos

La solución reconstituida se administra subcutáneamente; la dosis semanal se puede dividir en 3 a 7 dosis individuales.

El tratamiento con NeoRecormon está indicado si el valor de hemoglobina es ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) al inicio de la quimioterapia. La dosis inicial recomendada es de 450 UI/kg por semana. Si al cabo de 4 semanas, el paciente no mostrase una respuesta satisfactoria en términos de valor de hemoglobina, la dosis debe duplicarse. La terapia debe continuar hasta 3 semanas después del final de la quimioterapia. Si la hemoglobina desciende en más de 1 g/dl (0,62 mmol/l) en el primer ciclo de quimioterapia a pesar de la terapia concomitante con NeoRecormon, la terapia ulterior puede no ser efectiva.

Debe evitarse un aumento de hemoglobina de más de 2 g/dl (1,24 mmol/l) por mes o por encima de 14 g/dl (8,69 mmol/l). Si la hemoglobina aumenta en más de 2 g/dl/mes, la dosis de NeoRecormon debe reducirse primero a un 50 %. Si los valores pasan de 14 g/dl (8,69 mmol/l), la terapia con

NeoRecormon debe interrumpirse hasta que se consiga un valor de ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) y luego reiniciarse con un 50 % de la dosis semanal previa.

Tratamiento de pacientes con mieloma múltiple, linfoma no-Hodgkin de bajo grado o leucemia linfocítica crónica

Los pacientes con mieloma múltiple, linfoma no-Hodgkin de bajo grado o leucemia linfocítica crónica podrían tener una deficiencia relativa de eritropoyetina. La deficiencia viene definida como un nivel bajo de eritropoyetina en suero, inadecuado en relación al grado de anemia:

niveles séricos de eritropoyetina de ≤ 100 mU/ml con valores de hemoglobina de > 9 a < 10 g/dl ($>5,58$ hasta $< 6,21$ mmol/l)

niveles séricos de eritropoyetina de ≤ 180 mU/ml con valores de hemoglobina de > 8 a ≤ 9 g/dl ($>4,96$ hasta $5,58$ mmol/l)

niveles séricos de eritropoyetina de ≤ 300 mU/ml con valores de hemoglobina de ≤ 8 g/dl ($\leq 4,96$ mmol/l)

Los valores reflejados arriba deben medirse al menos 7 días después de la última transfusión sanguínea y del último ciclo de quimioterapia citotóxica.

La solución reconstituida se administra subcutáneamente; la dosis semanal se puede dividir en 3 a 7 dosis individuales.

La dosis inicial recomendada es de 450 UI/kg de peso corporal a la semana. Si a las 4 semanas de tratamiento el valor de hemoglobina aumenta hasta al menos 1 g/dl (0,62 mmol/l), se debe continuar con la dosis que en ese momento se esté administrando. Si el valor de hemoglobina no aumenta hasta al menos 1 g/dl (0,62 mmol/l), se debe considerar incrementar la dosis a 900 UI/kg de peso por semana. Si a las 8 semanas de tratamiento el valor de hemoglobina no aumenta hasta al menos 1 g/dl (0,62 mmol/l), es improbable que se produzca respuesta y, por consiguiente, el tratamiento debería ser interrumpido.

Los estudios clínicos han puesto de manifiesto que la respuesta al tratamiento con epoetina beta se retrasa unas 2 semanas aproximadamente, en pacientes con leucemia linfocítica crónica, en comparación con los pacientes con mieloma múltiple, linfoma no-Hodgkin y tumores sólidos. El tratamiento debe continuar durante las cuatro semanas posteriores al final de la quimioterapia.

La dosis máxima no debe exceder las 900 UI/kg de peso corporal a la semana.

Si la hemoglobina aumenta en más de 2 g/dl ($>1,24$ mmol/l) en 4 semanas, se debe reducir la dosis de NeoRecormon. Si los valores de hemoglobina sobrepasan los 14 g/dl (8,69 mmol/l), se debe interrumpir el tratamiento con NeoRecormon hasta que se consiga un valor de ≤ 13 g/dl ($\leq 8,07$ mmol/l); entonces, el tratamiento deberá reinstaurarse con un 50% de la dosis semanal previa. El tratamiento solo debe reiniciarse si la deficiencia de eritropoyetina es la causa más probable de la anemia.

Tratamiento para incrementar el rendimiento de la sangre autóloga donada

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

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

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

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

1. La cantidad de sangre predonada necesaria dependerá de la pérdida prevista de sangre, de los medios de conservación empleados, en caso de haberlos, y del estado físico del paciente.

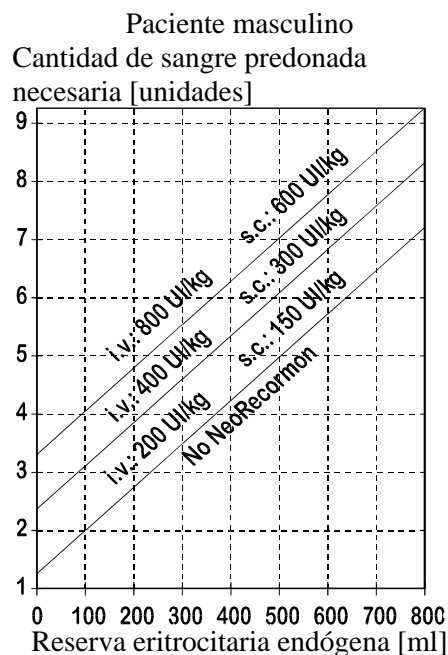
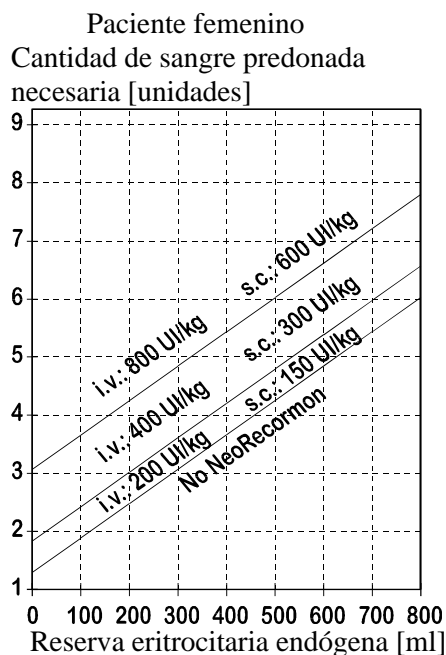
Este volumen debería ser equivalente a la cantidad de sangre que se considera necesaria para evitar transfusiones de sangre homóloga.

La cantidad de sangre predonada necesaria se expresa en unidades en las cuales una unidad de nomograma es equivalente a 180 ml de glóbulos rojos.

2. La capacidad de donar sangre depende predominantemente del volumen sanguíneo del paciente y del hematocrito basal. Ambas variables determinan la reserva endógena de eritrocitos, que puede ser calculada conforme a la fórmula siguiente:

Reserva endógena de eritrocitos = volumen sanguíneo (ml) x (hematocrito - 33) : 100
 mujeres: volumen sanguíneo (ml) = 41 (ml/kg) x peso corporal (kg) + 1200 (ml)
 hombres: volumen sanguíneo (ml) = 44 (ml/kg) x peso corporal (kg) + 1600 (ml)
 (peso corporal: ≥ 45 kg)

La indicación para un tratamiento con NeoRecormon y, en su caso, la dosis individual debe ser determinada a partir de la cantidad de sangre predonada necesaria y de la reserva endógena de eritrocitos según las gráficas siguientes.



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

4.3 Contraindicaciones

NeoRecormon no debe ser administrado en casos de hipertensión mal controlada o hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de NeoRecormon Multidoses o al ácido benzoico, metabolito del alcohol bencílico.

En la indicación para "Aumentar el rendimiento de sangre autóloga", NeoRecormon no debe utilizarse en pacientes que, en el mes anterior al tratamiento, hayan sufrido un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, en pacientes con angina pectoris inestable o en pacientes con riesgo de trombosis de las venas profundas así como en aquellos con historial de enfermedad tromboembólica venosa.

NeoRecormon Multidoses contiene alcohol bencílico como conservante y por tanto no debe administrarse a lactantes o niños menores de 3 años.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

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

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

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

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

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

NeoRecormon Multidosis contiene, como máximo, 5,0 mg de fenilalanina por vial como excipiente. Este hecho se deberá tener en cuenta en los pacientes afectados por formas graves de fenilcetonuria

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los resultados clínicos obtenidos hasta el presente no ponen de manifiesto interacción alguna de NeoRecormon con otras sustancias.

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

4.6 Embarazo y lactancia

Los experimentos realizados en animales no han recogido efectos teratogénicos de epoetina beta en aquellas pautas de dosificación que no provocaran niveles de hematocrito demasiado elevados fisiológicamente. No se ha obtenido experiencia adecuada en el embarazo y la lactancia en humanos, pero el riesgo potencial parece ser mínimo en condiciones terapéuticas.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han descrito efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

• Sistema cardiovascular

- Pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica

La reacción adversa más frecuente durante el tratamiento con NeoRecormon es un aumento de la tensión arterial o agravamiento de la hipertensión existente, en especial en casos de aumento rápido del hematocrito. Estos incrementos en la tensión arterial pueden ser tratados con fármacos. Si no pueden ser controlados con medicación se recomienda cesar transitoriamente la terapia con NeoRecormon. En particular al principio de la terapia se recomienda el seguimiento regular de la tensión arterial; también durante la diálisis. En algunos pacientes cuya tensión arterial es normal o baja también pueden darse crisis hipertensivas con síntomas de encefalopatías (p.ej. cefaleas y estados de

confusión, trastornos sensorimotores - como alteraciones del habla o de la ambulación - hasta convulsiones tónico-clónicas), que requieren atención médica inmediata y cuidados médicos intensivos. Debe prestarse especial atención a las cefaleas súbitas lacerantes hemicraneales como posible signo de advertencia.

- Pacientes con tumores sólidos, mieloma múltiple, linfoma no-Hodgkin o leucemia linfocítica crónica

Ocasionalmente puede producirse un aumento de la tensión arterial que puede tratarse con fármacos. Se recomienda, pues, controlar la tensión arterial, en particular durante la fase inicial de la terapia. Ocasionalmente también pueden producirse cefaleas.

- **Sangre**

- Pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica

Durante el tratamiento con NeoRecormon puede sobrevenir un aumento dosis-dependiente en la cifra plaquetaria dentro del margen normal, especialmente después de administración intravenosa. La regresión tiene lugar en el curso de la prosecución de la terapia. El desarrollo de trombocitosis es muy raro. Se recomienda el control regular de la cifra de plaquetas durante las 8 primeras semanas de tratamiento.

A menudo se precisa aumentar la dosis de heparina durante la hemodiálisis en la terapia con NeoRecormon debido al aumento del hematocrito. Si la heparinización no es óptima es posible que se produzca la oclusión del sistema de diálisis.

Pueden darse trombosis de derivación, en especial en pacientes que tienen tendencia a la hipotensión o cuyas fístulas arteriovenosas presentan complicaciones (p.ej. estenosis, aneurismas). En estos casos se recomienda la revisión temprana de la derivación y profilaxis de la trombosis mediante la administración, por ejemplo, de ácido acetilsalicílico.

En la mayoría de los casos se observa una caída en los valores séricos de ferritina simultáneamente con el aumento del hematocrito. Por tanto se recomienda un suplemento férrico oral de 200 - 300 mg Fe^{2+} /día en todos aquellos pacientes con niveles séricos de ferritina por debajo de 100 $\mu\text{g/l}$ o saturación de transferrina inferior al 20 %. Además, en casos aislados se han observado incrementos transitorios en los niveles séricos de potasio y fosfato. Se recomienda un seguimiento regular de dichos parámetros.

- Pacientes con tumores sólidos, mieloma múltiple, linfoma no-Hodgkin o leucemia linfocítica crónica

En algunos pacientes se observa un descenso de los valores de hierro sérico. De ahí que se recomiende una terapia oral con un suplemento férrico de 200 - 300 mg de Fe^{2+} /día en los pacientes con valores séricos de ferritina por debajo de 100 $\mu\text{g/l}$ o que tengan una saturación de transferrina por debajo del 20 %. También se han empleado 100 mg de Fe^{3+} /semana administrados por vía intravenosa en pacientes con mieloma múltiple, linfoma no-Hodgkin o leucemia linfocítica crónica, con una saturación de la transferrina inferior al 25%.

Estudios clínicos han puesto de manifiesto que la frecuencia de acontecimientos tromboembólicos es ligeramente más alta en pacientes con cáncer tratados con NeoRecormon que en los controles no tratados o tratados con placebo. Sin embargo, no se puede establecer una relación causal definitiva. Por consiguiente, en este grupo de pacientes se deberán considerar los beneficios potenciales del tratamiento con NeoRecormon frente a los posibles riesgos. La cifra plaquetaria debe controlarse con regularidad.

- Pacientes incluidos en un programa de predonación de sangre autóloga

Puede sobrevenir un aumento de la cifra de plaquetas, mayoritariamente dentro de límites normales. Por tanto, se recomienda la determinación de esta cifra al menos una vez por semana. Si se produce un aumento plaquetario de más de $150 \times 10^9/l$ o si las plaquetas ascienden por encima del margen normal debe cesar el tratamiento con NeoRecormon.

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

Dado que hay indicaciones de deficiencia temporal de hierro, todos los pacientes deben ser tratados oralmente con 300 mg Fe^{2+} /día desde la instauración del tratamiento con NeoRecormon hasta la normalización de los valores de ferritina. Si, a pesar del suplemento férrico oral, se desarrollara una

deficiencia de hierro (ferritina por debajo o igual a 20 µg/l o saturación de transferrina por debajo del 20 %), debe contemplarse la administración adicional de hierro por vía intravenosa.

- **Otros**

Raramente pueden ocurrir reacciones cutáneas como sarpullido, prurito, urticaria o reacciones en el lugar de la inyección. En casos aislados se han observado reacciones anafilácticas. Sin embargo, en los ensayos clínicos controlados no se encontró una mayor incidencia de reacciones de hipersensibilidad. Se han comunicado casos aislados de síntomas gripales como fiebre, escalofríos, dolores de cabeza, dolor de las extremidades, malestar general, y/o dolor óseo, particularmente al inicio del tratamiento. Estas reacciones son de intensidad leve a moderada y desaparecen al cabo de un par de horas o días. En casos muy raros, se han producido anticuerpos neutralizantes anti-eritropoyetina con o sin aplasia pura de células rojas (APCR) durante el tratamiento con rHuEPO.

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antianémico; Código ATC: B03XA

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

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

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

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

Las investigaciones en cultivos de células de la médula ósea humana han revelado que la epoetina beta estimula específicamente la eritropoyesis y no afecta a la leucopoyesis. No han sido detectadas acciones citotóxicas de la epoetina beta sobre la médula ósea o sobre células cutáneas humanas. Ni los estudios preclínicos ni los clínicos han puesto de manifiesto influencia alguna de la epoetina beta en la progresión tumoral.

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda:

La administración intravenosa de una dosis única de 6000 UI/kg p.c. de epoetina beta a perros y a dosis de 3, 30, 300, 3000 ó 30.000 UI/kg p.c. en ratas no dio lugar a daño tóxico detectable alguno.

Toxicidad crónica:

A excepción de cambios fibrósicos de la médula ósea, que se producían si los valores del hematocrito sobrepasaban el 80 %, no se vieron signos tóxicos en los estudios de tres meses sobre toxicidad en ratas y perros con dosis de hasta 10.000 UI/kg p.c. y 3000 UI/kg p.c., respectivamente, administradas a diario por vía subcutánea o intravenosa. Un estudio ulterior en perros mostró que la mielofibrosis no se produce si el hematocrito se mantiene por debajo del 60 %. Por tanto, el hecho de observar una mielofibrosis es irrelevante para la situación clínica en el ser humano.

Carcinogenicidad:

No ha sido observado ningún efecto de la epoetina beta sobre la proliferación de células no hematológicas normales o células malignas *in vitro*, o tumores trasplantables *in vivo*. Un estudio de carcinogenicidad con eritropoyetina homóloga en ratones no reveló ningún signo de potencial proliferativo o carcinogénico.

Mutagenicidad:

La epoetina beta no reveló potencial genotóxico en el ensayo de Ames, el ensayo de micronúcleos, el ensayo *in vitro* HGPRT (hipoxantin-guanin-fosforribosil-transferasa) o en un ensayo de aberraciones cromosómicas en cultivos de linfocitos humanos.

Toxicología de la reproducción:

Los estudios en ratas y conejos no han presentado evidencia relevante de propiedades embriotóxicas, fetotóxicas o teratogénicas. No se ha detectado ningún cambio en la fertilidad. Un estudio de toxicidad peri-posnatal no reveló efectos adversos ni en hembras gestantes o en lactancia ni durante el desarrollo del feto o la descendencia.

Seguridad de los conservantes:

Los estudios de toxicidad subcrónica y crónica han demostrado un amplio margen de seguridad de los conservantes elegidos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo: Urea, cloruro sódico, polisorbato 20, fosfato monosódico, fosfato disódico, cloruro cálcico, glicina, leucina, isoleucina, treonina, ácido glutámico y fenilalanina.

Disolvente: Alcohol bencílico, cloruro de benzalconio y agua para inyección.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento debe emplearse únicamente con el disolvente que le acompaña y no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

3 años.

La solución reconstituida es estable durante 1 mes si se conserva en nevera.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 2 °C - 8 °C.

Con fines de uso ambulatorio, el producto sin reconstituir se puede mantener fuera de la nevera durante un único periodo máximo de 5 días a temperatura ambiente (hasta 25 °C).

La solución reconstituida debe permanecer fuera de la nevera sólo el tiempo necesario para preparar las inyecciones.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Esta presentación de NeoRecormon está disponible en envases con 1 vial con polvo para solución inyectable y 1 ampolla con disolvente conservante, 1 dispositivo de reconstitución y extracción, 1 aguja 21G2, 1 jeringa desechable (10 ml).

Los viales y las ampollas son de vidrio tipo I. El tapón es de goma teflonizada.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

NeoRecormon Multidosis se suministra en viales con polvo para solución inyectable, que se disuelve con el contenido de la ampolla de disolvente que le acompaña con ayuda de un dispositivo de reconstitución y extracción conforme a las instrucciones que a continuación se indican. Sólo pueden ser inyectadas soluciones claras o ligeramente opalescentes, incoloras y prácticamente libres de partículas visibles. No usar materiales de vidrio para la inyección, usar exclusivamente materiales de plástico.

Esto es un preparado multidosis del cual se pueden extraer diferentes dosis individuales durante un período de un mes después de la disolución. Para evitar el riesgo de contaminación del contenido es conveniente que siempre se observen las técnicas asépticas (por ejemplo, usar jeringas y agujas desechables, estériles, para administrar cada dosis) y seguir atentamente las instrucciones de uso de más abajo. Antes de extraer cada dosis, es conveniente desinfectar con alcohol el tapón de goma del dispositivo de extracción, para prevenir la contaminación del contenido debido a repetidas inserciones de agujas.

Preparación de la solución de NeoRecormon Multidosis

Saque del envase el vial con la sustancia. Escriba la fecha de reconstitución y la de caducidad en la etiqueta (la caducidad es 1 mes después de la reconstitución). Quite el protector de plástico del vial. Desinfecte la tapa de goma con alcohol. Extraiga el dispositivo de reconstitución y de extracción (que permite el intercambio de aire estéril) fuera del envoltorio y quite el protector del dispositivo. Coloque el dispositivo en el vial hasta que el cierre se coloque en su sitio. Coloque la aguja verde en la jeringa que contiene el envase y quite el protector de la aguja. Mantenga la ampolla OPC (One-Point-Cut) con la punta azul hacia arriba. Agite o golpee suavemente la ampolla para que el líquido que esté en el cuello de la ampolla baje al cuerpo. Sujete el cuello de la ampolla y rómpalo en dirección contraria a usted. Transfiera el disolvente hacia la jeringa. Desinfecte con alcohol el tapón de goma del dispositivo a utilizar. Perfore el tapón con la aguja hasta una profundidad de 1 cm aproximadamente y lentamente inyecte el disolvente en el vial. Después retire la jeringa (con aguja) del dispositivo. Gire el vial suavemente hasta que el polvo se haya disuelto. No agite. Compruebe que la disolución es transparente y prácticamente libre de partículas. Ponga el tapón protector encima del dispositivo. Antes y después de la reconstitución, NeoRecormon Multidosis debe ser conservado a 2 °C - 8 °C (nevera).

Preparación de una sola inyección

Antes de extraer cada dosis desinfecte con alcohol el tapón de goma del dispositivo a utilizar. Coloque una aguja de 26G dentro de la jeringa apropiada desechable (máx. 1 ml). Saque el protector de la aguja

e inserte la aguja a través del tapón de goma del dispositivo. Extraiga la solución de NeoRecormon hacia dentro de la jeringa, saque el aire de la jeringa hacia el vial y ajuste la cantidad de solución de NeoRecormon en la jeringa, a la dosis prescrita. Después retire la jeringa (con aguja) del dispositivo. Sustituya la aguja por una nueva (la nueva debería tener el tamaño que suele utilizarse para inyecciones). Saque el protector de la aguja y cuidadosamente saque el aire de la aguja, sujetando la jeringa verticalmente, y suavemente apriete el émbolo hacia arriba hasta que una gota de líquido aparezca en la punta de la aguja.

Para una inyección subcutánea, limpie la piel en el lugar donde se va a poner la inyección, utilizando un algodón con alcohol. Forme un pliegue de piel pellizcando la piel con el pulgar y el índice. Sujete la jeringa por la parte más próxima a la aguja e inserte la aguja en la piel con un movimiento rápido y firme. Inyecte la solución de NeoRecormon. Extraiga la aguja rápidamente y haga presión sobre el lugar de inyección con una gasa seca y estéril.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Ltd.
40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 3AY, Reino Unido

8. NUMÉRO(S) DEL REGISTRO COMUNITARIO DE MEDICAMENTOS

EU/1/97/031/019

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

El día 16 de julio 1997

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

El día 17 de septiembre 2001

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO

NeoRecormon Multidosis 100.000 UI Polvo y disolvente para solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 vial contiene 100.000 unidades internacionales (UI) correspondientes a 830 µg de epoetina beta (eritropoyetina recombinante humana).

1 ampolla contiene 5 ml de disolvente (agua para inyección con alcohol bencílico y cloruro de benzalconio como conservantes).

1 ml de solución reconstituida contiene 20.000 UI de epoetina beta.

Lista de excipientes, en 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo y disolvente para solución inyectable.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica (anemia renal) en pacientes sometidos a diálisis.
- Tratamiento de la anemia renal sintomática en pacientes que aún no están sometidos a diálisis.
- Prevención y tratamiento de la anemia en pacientes adultos con tumores sólidos y tratados con quimioterapia con platino susceptible de inducir anemia (cisplatino: 75 mg/m²/ciclo, carboplatino: 350 mg/m²/ciclo)
- Tratamiento de la anemia en pacientes adultos con mieloma múltiple, linfoma no-Hodgkin de bajo grado o leucemia linfocítica crónica, que tienen deficiencia* relativa de eritropoyetina y están recibiendo terapia antitumoral.
- Aumentar el rendimiento de la sangre autóloga de pacientes incluidos en un programa de predonación.
Debe sopesarse su uso en esta indicación frente al riesgo aumentado de episodios tromboembólicos que han sido comunicados. Sólo debe administrarse el tratamiento a pacientes con anemia moderada (Hb 10 - 13 g/dl [6,21 - 8,07 mmol/l], sin deficiencia de hierro) si no se dispone de procedimientos para conservar la sangre o si éstos son insuficientes cuando la cirugía mayor electiva programada requiera un gran volumen de sangre (4 o más unidades de sangre en mujeres o 5 o más unidades en hombres).

*La deficiencia viene definida como un nivel bajo de eritropoyetina en suero, inadecuado en relación al grado de anemia.

4.2 Posología y forma de administración

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

Este preparado multidosis puede ser utilizado con varios pacientes. Para evitar el riesgo de infección cruzada observen siempre técnicas asépticas y usen jeringas y agujas estériles desechables para cada administración. Sírvanse comprobar que sólo se encuentra en uso un vial de NeoRecormon Multidosis (es decir, reconstituido) en un momento dado.

Tratamiento de pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica

La solución reconstituida puede ser administrada por vía subcutánea o intravenosa. En caso de administración intravenosa, la solución debe ser inyectada a lo largo de unos 2 minutos, p.ej. en pacientes en hemodiálisis por vía de la fístula arteriovenosa al final de la diálisis.

En pacientes no hemodializados debe preferirse siempre la administración subcutánea a fin de evitar la punción de venas periféricas.

El objetivo del tratamiento es incrementar el hematocrito al 30 - 35 % siendo el aumento semanal de al menos 0,5 %. No debe excederse el valor del 35 %.

En presencia de hipertensión o de enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares o vasculoperiféricas hay que determinar de modo individual el incremento semanal y el valor objetivo del hematocrito teniendo en cuenta el cuadro clínico. En algunos pacientes puede que el hematocrito óptimo sea inferior al 30 %.

El tratamiento con NeoRecormon se divide en dos fases:

1. Fase de corrección

- Administración subcutánea

La dosis inicial es 3 x 20 UI/kg por semana. La dosis puede incrementarse cada 4 semanas en 3 x 20 UI/kg y semana si el aumento del hematocrito no ha sido adecuado (< 0,5 % por semana).

La dosis semanal puede dividirse en dosis diarias.

- Administración intravenosa

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

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

2. Fase de mantenimiento

Para mantener el hematocrito entre el 30 y 35 % la dosis es inicialmente reducida a la mitad de la previamente administrada. Posteriormente, se ajustará la dosis individualmente para el paciente a intervalos de una o dos semanas (dosis de mantenimiento).

En caso de administración subcutánea, la dosis semanal puede administrarse con una inyección a la semana o bien dividiendo la dosis en tres o siete veces a la semana.

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

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

Tratamiento de pacientes con tumores sólidos

La solución reconstituida se administra subcutáneamente; la dosis semanal se puede dividir en 3 a 7 dosis individuales.

El tratamiento con NeoRecormon está indicado si el valor de hemoglobina es ≤ 13 g/dl (8,07 mmol/l) al inicio de la quimioterapia. La dosis inicial recomendada es de 450 UI/kg por semana. Si al cabo de 4 semanas, el paciente no mostrase una respuesta satisfactoria en términos de valor de hemoglobina, la dosis debe duplicarse. La terapia debe continuar hasta 3 semanas después del final de la quimioterapia. Si la hemoglobina desciende en más de 1 g/dl (0,62 mmol/l) en el primer ciclo de quimioterapia a pesar de la terapia concomitante con NeoRecormon, la terapia ulterior puede no ser efectiva.

Debe evitarse un aumento de hemoglobina de más de 2 g/dl (1,24 mmol/l) por mes o por encima de 14 g/dl (8,69 mmol/l). Si la hemoglobina aumenta en más de 2 g/dl/mes, la dosis de NeoRecormon debe reducirse primero a un 50 %. Si los valores pasan de 14 g/dl (8,69 mmol/l), la terapia con NeoRecormon debe interrumpirse hasta que se consiga un valor de ≤ 12 g/dl (7,45 mmol/l) y luego reiniciarse con un 50 % de la dosis semanal previa.

Tratamiento de pacientes con mieloma múltiple, linfoma no-Hodgkin de bajo grado o leucemia linfocítica crónica

Los pacientes con mieloma múltiple, linfoma no-Hodgkin de bajo grado o leucemia linfocítica crónica podrían tener una deficiencia relativa de eritropoyetina. La deficiencia viene definida como un nivel bajo de eritropoyetina en suero, inadecuado en relación al grado de anemia:

niveles séricos de eritropoyetina de ≤ 100 mU/ml con valores de hemoglobina de > 9 a < 10 g/dl ($>5,58$ hasta $< 6,21$ mmol/l)

niveles séricos de eritropoyetina de ≤ 180 mU/ml con valores de hemoglobina de > 8 a ≤ 9 g/dl ($>4,96$ hasta $5,58$ mmol/l)

niveles séricos de eritropoyetina de ≤ 300 mU/ml con valores de hemoglobina de ≤ 8 g/dl ($\leq 4,96$ mmol/l)

Los valores reflejados arriba deben medirse al menos 7 días después de la última transfusión sanguínea y del último ciclo de quimioterapia citotóxica.

La solución reconstituida se administra subcutáneamente; la dosis semanal se puede dividir en 3 a 7 dosis individuales.

La dosis inicial recomendada es de 450 UI/kg de peso corporal a la semana. Si a las 4 semanas de tratamiento el valor de hemoglobina aumenta hasta al menos 1 g/dl (0,62 mmol/l), se debe continuar con la dosis que en ese momento se esté administrando. Si el valor de hemoglobina no aumenta hasta al menos 1 g/dl (0,62 mmol/l), se debe considerar incrementar la dosis a 900 UI/kg de peso por semana. Si a las 8 semanas de tratamiento el valor de hemoglobina no aumenta hasta al menos 1 g/dl (0,62 mmol/l), es improbable que se produzca respuesta y, por consiguiente, el tratamiento debería ser interrumpido.

Los estudios clínicos han puesto de manifiesto que la respuesta al tratamiento con epoetina beta se retrasa unas 2 semanas aproximadamente, en pacientes con leucemia linfocítica crónica, en comparación con los pacientes con mieloma múltiple, linfoma no-Hodgkin y tumores sólidos. El tratamiento debe continuar durante las cuatro semanas posteriores al final de la quimioterapia.

La dosis máxima no debe exceder las 900 UI/kg de peso corporal a la semana.

Si la hemoglobina aumenta en más de 2 g/dl ($>1,24$ mmol/l) en 4 semanas, se debe reducir la dosis de NeoRecormon. Si los valores de hemoglobina sobrepasan los 14 g/dl (8,69 mmol/l), se debe interrumpir el tratamiento con NeoRecormon hasta que se consiga un valor de ≤ 13 g/dl ($\leq 8,07$ mmol/l); entonces, el tratamiento deberá reinstaurarse con un 50% de la dosis semanal previa. El tratamiento solo debe reiniciarse si la deficiencia de eritropoyetina es la causa más probable de la anemia.

Tratamiento para incrementar el rendimiento de la sangre autóloga donada

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

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

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

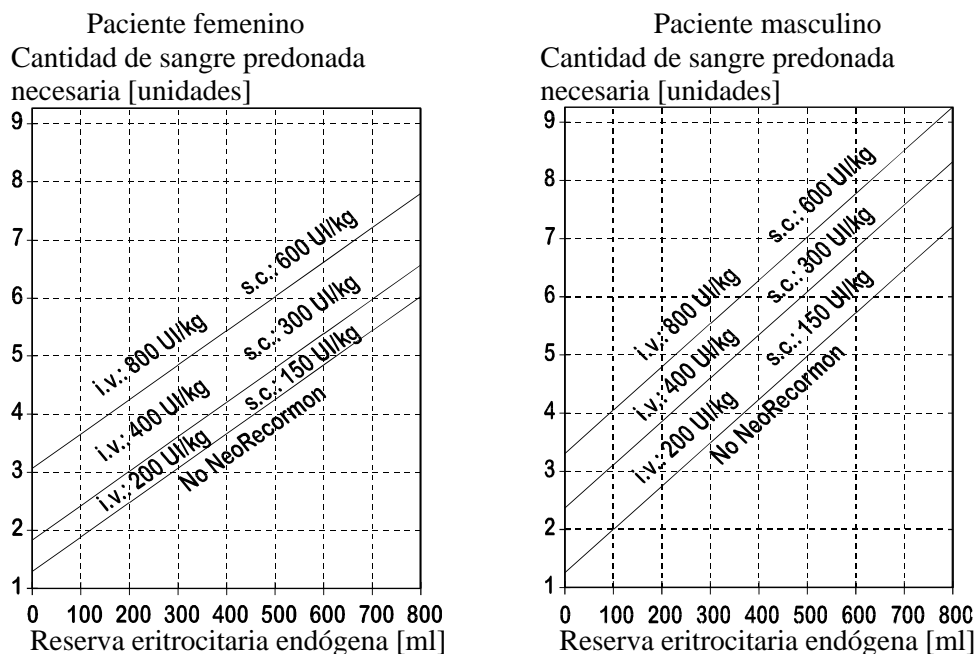
La dosis debe ser determinada por el equipo quirúrgico, individualmente para cada paciente, en función de la cantidad de sangre predonada necesaria y de la reserva endógena de eritrocitos:

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

$$\text{Reserva endógena de eritrocitos} = \text{volumen sanguíneo (ml)} \times (\text{hematocrito} - 33) : 100$$

mujeres: volumen sanguíneo (ml) = 41 (ml/kg) x peso corporal (kg) + 1200 (ml)
 hombres: volumen sanguíneo (ml) = 44 (ml/kg) x peso corporal (kg) + 1600 (ml)
 (peso corporal: ≥ 45 kg)

La indicación para un tratamiento con NeoRecormon y, en su caso, la dosis individual debe ser determinada a partir de la cantidad de sangre predonada necesaria y de la reserva endógena de eritrocitos según las gráficas siguientes.



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

4.3 Contraindicaciones

NeoRecormon no debe ser administrado en casos de hipertensión mal controlada o hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de NeoRecormon Multidosis o al ácido benzoico, metabolito del alcohol bencílico.

En la indicación para "Aumentar el rendimiento de sangre autóloga", NeoRecormon no debe utilizarse en pacientes que, en el mes anterior al tratamiento, hayan sufrido un infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, en pacientes con angina pectoris inestable o en pacientes con riesgo de trombosis de las venas profundas así como en aquellos con historial de enfermedad tromboembólica venosa.

NeoRecormon Multidosis contiene alcohol bencílico como conservante y por tanto no debe administrarse a lactantes o niños menores de 3 años.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

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

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

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

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

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

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

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

NeoRecormon Multidosis contiene, como máximo, 5,0 mg de fenilalanina por vial como excipiente. Este hecho se deberá tener en cuenta en los pacientes afectados por formas graves de fenilcetonuria

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los resultados clínicos obtenidos hasta el presente no ponen de manifiesto interacción alguna de NeoRecormon con otras sustancias.

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

4.6 Embarazo y lactancia

Los experimentos realizados en animales no han recogido efectos teratogénicos de epoetina beta en aquellas pautas de dosificación que no provocaran niveles de hematocrito demasiado elevados fisiológicamente. No se ha obtenido experiencia adecuada en el embarazo y la lactancia en humanos, pero el riesgo potencial parece ser mínimo en condiciones terapéuticas.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han descrito efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

• Sistema cardiovascular

- Pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica

La reacción adversa más frecuente durante el tratamiento con NeoRecormon es un aumento de la tensión arterial o agravamiento de la hipertensión existente, en especial en casos de aumento rápido del hematocrito. Estos incrementos en la tensión arterial pueden ser tratados con fármacos. Si no pueden ser controlados con medicación se recomienda cesar transitoriamente la terapia con NeoRecormon. En particular al principio de la terapia se recomienda el seguimiento regular de la tensión arterial; también durante la diálisis. En algunos pacientes cuya tensión arterial es normal o baja también pueden darse crisis hipertensivas con síntomas de encefalopatías (p.ej. cefaleas y estados de confusión, trastornos sensorimotrices - como alteraciones del habla o de la ambulación - hasta convulsiones tónico-clónicas), que requieren atención médica inmediata y cuidados médicos intensivos. Debe prestarse especial atención a las cefaleas súbitas lacerantes hemicraneales como posible signo de advertencia.

- Pacientes con tumores sólidos, mieloma múltiple, linfoma no-Hodgkin o leucemia linfocítica

crónica

Ocasionalmente puede producirse un aumento de la tensión arterial que puede tratarse con fármacos. Se recomienda, pues, controlar la tensión arterial, en particular durante la fase inicial de la terapia. Ocasionalmente también pueden producirse cefaleas.

• **Sangre**

- Pacientes anémicos con insuficiencia renal crónica

Durante el tratamiento con NeoRecormon puede sobrevenir un aumento dosis-dependiente en la cifra plaquetaria dentro del margen normal, especialmente después de administración intravenosa. La regresión tiene lugar en el curso de la prosecución de la terapia. El desarrollo de trombocitosis es muy raro. Se recomienda el control regular de la cifra de plaquetas durante las 8 primeras semanas de tratamiento.

A menudo se precisa aumentar la dosis de heparina durante la hemodiálisis en la terapia con NeoRecormon debido al aumento del hematocrito. Si la heparinización no es óptima es posible que se produzca la oclusión del sistema de diálisis.

Pueden darse trombosis de derivación, en especial en pacientes que tienen tendencia a la hipotensión o cuyas fístulas arteriovenosas presentan complicaciones (p.ej. estenosis, aneurismas). En estos casos se recomienda la revisión temprana de la derivación y profilaxis de la trombosis mediante la administración, por ejemplo, de ácido acetilsalicílico.

En la mayoría de los casos se observa una caída en los valores séricos de ferritina simultáneamente con el aumento del hematocrito. Por tanto se recomienda un suplemento férrico oral de 200 - 300 mg Fe^{2+} /día en todos aquellos pacientes con niveles séricos de ferritina por debajo de 100 $\mu\text{g/l}$ o saturación de transferrina inferior al 20 %. Además, en casos aislados se han observado incrementos transitorios en los niveles séricos de potasio y fosfato. Se recomienda un seguimiento regular de dichos parámetros.

- Pacientes con tumores sólidos, mieloma múltiple, linfoma no-Hodgkin o leucemia linfocítica crónica

En algunos pacientes se observa un descenso de los valores de hierro sérico. De ahí que se recomiende una terapia oral con un suplemento férrico de 200 - 300 mg de Fe^{2+} /día en los pacientes con valores séricos de ferritina por debajo de 100 $\mu\text{g/l}$ o que tengan una saturación de transferrina por debajo del 20 %. También se han empleado 100 mg de Fe^{3+} /semana administrados por vía intravenosa en pacientes con mieloma múltiple, linfoma no-Hodgkin o leucemia linfocítica crónica, con una saturación de la transferrina inferior al 25%.

Estudios clínicos han puesto de manifiesto que la frecuencia de acontecimientos tromboembólicos es ligeramente más alta en pacientes con cáncer tratados con NeoRecormon que en los controles no tratados o tratados con placebo. Sin embargo, no se puede establecer una relación causal definitiva. Por consiguiente, en este grupo de pacientes se deberán considerar los beneficios potenciales del tratamiento con NeoRecormon frente a los posibles riesgos. La cifra plaquetaria debe controlarse con regularidad.

- Pacientes incluidos en un programa de predonación de sangre autóloga

Puede sobrevenir un aumento de la cifra de plaquetas, mayoritariamente dentro de límites normales. Por tanto, se recomienda la determinación de esta cifra al menos una vez por semana. Si se produce un aumento plaquetario de más de $150 \times 10^9/l$ o si las plaquetas ascienden por encima del margen normal debe cesar el tratamiento con NeoRecormon.

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

Dado que hay indicaciones de deficiencia temporal de hierro, todos los pacientes deben ser tratados oralmente con 300 mg Fe^{2+} /día desde la instauración del tratamiento con NeoRecormon hasta la normalización de los valores de ferritina. Si, a pesar del suplemento férrico oral, se desarrollara una deficiencia de hierro (ferritina por debajo o igual a 20 $\mu\text{g/l}$ o saturación de transferrina por debajo del 20 %), debe contemplarse la administración adicional de hierro por vía intravenosa.

• **Otros**

Raramente pueden ocurrir reacciones cutáneas como sarpullido, prurito, urticaria o reacciones en el lugar de la inyección. En casos aislados se han observado reacciones anafilácticas. Sin embargo, en los ensayos clínicos controlados no se encontró una mayor incidencia de reacciones de hipersensibilidad. Se han comunicado casos aislados de síntomas gripales como fiebre, escalofríos, dolores de cabeza, dolor de las extremidades, malestar general, y/o dolor óseo, particularmente al inicio del tratamiento. Estas reacciones son de intensidad leve a moderada y desaparecen al cabo de un par de horas o días. En casos muy raros, se han producido anticuerpos neutralizantes anti-eritropoyetina con o sin aplasia pura de células rojas (APCR) durante el tratamiento con rHuEPO.

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antianémico; Código ATC: B03XA

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

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

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

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

Las investigaciones en cultivos de células de la médula ósea humana han revelado que la epoetina beta estimula específicamente la eritropoyesis y no afecta a la leucopoyesis. No han sido detectadas acciones citotóxicas de la epoetina beta sobre la médula ósea o sobre células cutáneas humanas. Ni los estudios preclínicos ni los clínicos han puesto de manifiesto influencia alguna de la epoetina beta en la progresión tumoral.

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad aguda:

La administración intravenosa de una dosis única de 6000 UI/kg p.c. de epoetina beta a perros y a dosis de 3, 30, 300, 3000 ó 30.000 UI/kg p.c. en ratas no dio lugar a daño tóxico detectable alguno.

Toxicidad crónica:

A excepción de cambios fibrósicos de la médula ósea, que se producían si los valores del hematocrito sobrepasaban el 80 %, no se vieron signos tóxicos en los estudios de tres meses sobre toxicidad en ratas y perros con dosis de hasta 10.000 UI/kg p.c. y 3000 UI/kg p.c., respectivamente, administradas a diario por vía subcutánea o intravenosa. Un estudio ulterior en perros mostró que la mielofibrosis no se produce si el hematocrito se mantiene por debajo del 60 %. Por tanto, el hecho de observar una mielofibrosis es irrelevante para la situación clínica en el ser humano.

Carcinogenicidad:

No ha sido observado ningún efecto de la epoetina beta sobre la proliferación de células no hematológicas normales o células malignas *in vitro*, o tumores trasplantables *in vivo*. Un estudio de carcinogenicidad con eritropoyetina homóloga en ratones no reveló ningún signo de potencial proliferativo o carcinogénico.

Mutagenicidad:

La epoetina beta no reveló potencial genotóxico en el ensayo de Ames, el ensayo de micronúcleos, el ensayo *in vitro* HGPRT (hipoxantin-guanin-fosforribosil-transferasa) o en un ensayo de aberraciones cromosómicas en cultivos de linfocitos humanos.

Toxicología de la reproducción:

Los estudios en ratas y conejos no han presentado evidencia relevante de propiedades embriotóxicas, fetotóxicas o teratogénicas. No se ha detectado ningún cambio en la fertilidad. Un estudio de toxicidad peri-posnatal no reveló efectos adversos ni en hembras gestantes o en lactancia ni durante el desarrollo del feto o la descendencia.

Seguridad de los conservantes:

Los estudios de toxicidad subcrónica y crónica han demostrado un amplio margen de seguridad de los conservantes elegidos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo: Urea, cloruro sódico, polisorbato 20, fosfato monosódico, fosfato disódico, cloruro cálcico, glicina, leucina, isoleucina, treonina, ácido glutámico y fenilalanina.

Disolvente: Alcohol bencílico, cloruro de benzalconio y agua para inyección.

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento debe emplearse únicamente con el disolvente que le acompaña y no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

3 años.

La solución reconstituida es estable durante 1 mes si se conserva en nevera.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 2 °C - 8 °C.

Con fines de uso ambulatorio, el producto sin reconstituir se puede mantener fuera de la nevera durante un único periodo máximo de 5 días a temperatura ambiente (hasta 25 °C).

La solución reconstituída debe permanecer fuera de la nevera sólo el tiempo necesario para preparar las inyecciones.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Esta presentación de NeoRecormon está disponible en envases con 1 vial con polvo para solución inyectable y 1 ampolla con disolvente conservante, 1 dispositivo de reconstitución y extracción, 1 aguja 21G2, 1 jeringa desechable (5 ml).

Los viales y las ampollas son de vidrio tipo I. El tapón es de goma teflonizada.

6.6 Instrucciones de uso y manipulación

NeoRecormon Multidosis se suministra en viales con polvo para solución inyectable, que se disuelve con el contenido de la ampolla de disolvente que le acompaña con ayuda de un dispositivo de reconstitución y extracción conforme a las instrucciones que a continuación se indican. Sólo pueden ser inyectadas soluciones claras o ligeramente opalescentes, incoloras y prácticamente libres de partículas visibles. No usar materiales de vidrio para la inyección, usar exclusivamente materiales de plástico.

Esto es un preparado multidosis del cual se pueden extraer diferentes dosis individuales durante un período de un mes después de la disolución. Para evitar el riesgo de contaminación del contenido es conveniente que siempre se observen las técnicas asépticas (por ejemplo, usar jeringas y agujas desechables, estériles, para administrar cada dosis) y seguir atentamente las instrucciones de uso de más abajo. Antes de extraer cada dosis, es conveniente desinfectar con alcohol el tapón de goma del dispositivo de extracción, para prevenir la contaminación del contenido debido a repetidas inserciones de agujas.

Preparación de la solución de NeoRecormon Multidosis

Saque del envase el vial con la sustancia. Escriba la fecha de reconstitución y la de caducidad en la etiqueta (la caducidad es 1 mes después de la reconstitución). Quite el protector de plástico del vial. Desinfecte la tapa de goma con alcohol. Extraiga el dispositivo de reconstitución y de extracción (que permite el intercambio de aire estéril) fuera del envoltorio y quite el protector del dispositivo. Coloque el dispositivo en el vial hasta que el cierre se coloque en su sitio. Coloque la aguja verde en la jeringa que contiene el envase y quite el protector de la aguja. Mantenga la ampolla OPC (One-Point-Cut) con la punta azul hacia arriba. Agite o golpee suavemente la ampolla para que el líquido que esté en el cuello de la ampolla baje al cuerpo. Sujete el cuello de la ampolla y rómpalo en dirección contraria a usted. Transfiera el disolvente hacia la jeringa. Desinfecte con alcohol el tapón de goma del dispositivo a utilizar. Perfore el tapón con la aguja hasta una profundidad de 1 cm aproximadamente y lentamente inyecte el disolvente en el vial. Después retire la jeringa (con aguja) del dispositivo. Gire el vial suavemente hasta que el polvo se haya disuelto. No agite. Compruebe que la disolución es transparente y prácticamente libre de partículas. Ponga el tapón protector encima del dispositivo. Antes y después de la reconstitución, NeoRecormon Multidosis debe ser conservado a 2 °C - 8 °C (nevera).

Preparación de una sola inyección

Antes de extraer cada dosis desinfecte con alcohol el tapón de goma del dispositivo a utilizar. Coloque una aguja de 26G dentro de la jeringa apropiada desechable (máx. 1 ml). Saque el protector de la aguja e inserte la aguja a través del tapón de goma del dispositivo. Extraiga la solución de NeoRecormon hacia dentro de la jeringa, saque el aire de la jeringa hacia el vial y ajuste la cantidad de solución de NeoRecormon en la jeringa, a la dosis prescrita. Después retire la jeringa (con aguja) del dispositivo. Sustituya la aguja por una nueva (la nueva debería tener el tamaño que suele utilizarse para inyecciones). Saque el protector de la aguja y cuidadosamente saque el aire de la aguja, sujetando la

jeringa verticalmente, y suavemente apriete el émbolo hacia arriba hasta que una gota de líquido aparezca en la punta de la aguja.

Para una inyección subcutánea, limpie la piel en el lugar donde se va a poner la inyección, utilizando un algodón con alcohol. Forme un pliegue de piel pellizcando la piel con el pulgar y el índice. Sujete la jeringa por la parte más próxima a la aguja e inserte la aguja en la piel con un movimiento rápido y firme. Inyecte la solución de NeoRecormon. Extraiga la aguja rápidamente y haga presión sobre el lugar de inyección con una gasa seca y estéril.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Roche Registration Ltd.
40 Broadwater Road, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 3AY, Reino Unido

8. NUMÉRO(S) DEL REGISTRO COMUNITARIO DE MEDICAMENTOS

EU/1/97/031/020

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

El día 16 de julio 1997

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

El día 17 de septiembre 2001

