



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número:

Referencia: EX-2018-43276991-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2018-43276991-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO PABLO CASSARA S.R.L. solicita la autorización de Nuevos Prospectos para la Especialidad Medicinal denominada EPOGEN/ ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 45.527.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y Decreto N° 150/92.

Que en IF-2019-48562817-APN-DECBR#ANMAT obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma LABORATORIO PABLO CASSARA S.R.L. solicita la autorización de Nuevos Prospectos para la Especialidad Medicinal denominada EPOGEN/ ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE, Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE, aprobada por Certificado N° 45.527.

ARTÍCULO 2º.- Acéptase el texto de Prospectos que consta en el Anexo IF-2019-50589053-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 45.527 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 4º- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX-2018-43276991-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by BELLOSO Waldo Horacio
Date: 2019.08.26 09:33:44 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, cn=AR,
ou=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA,
serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.08.26 09:33:51 -0300'

PROYECTO DE PROSPECTO

EPOGEN
ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE
SOLUCIÓN INYECTABLE

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

Fórmula:

Epogen 1.000 UI/ 2ml – 2.000 UI /2ml y 4.000 UI/ 2ml

Cada 2 ml de solución contiene: 1.000UI ó 2.000UI ó 4.000UI de Eritropoyetina humana recombinante.

Excipientes:

Albúmina humana Solución al 20% 25 mcl, Fosfato disódico Anhidro 2,00 mg, Fosfato monosódico Anhidro 0,744 mg, Cloruro de sodio 15,20 mg, Hidróxido de sodio / HCl c.s.p. pH 7,2 , Agua para Inyectables c.s.p. 2 ml

Epogen 1000 UI/ ml – 2000 UI /ml - 4000 UI/ ml- 10000 UI/ ml – 20000 UI /ml y 40000 UI/ ml

Cada ml de solución contiene: 1.000UI ó 2.000UI ó 4.000UI ó 10.000UI ó 20.000UI ó 40.000UI de Eritropoyetina humana recombinante.

Excipientes:

Albúmina humana Solución al 20% 12,5mcl, Fosfato disódico Anhidro 1mg, Fosfato monosódico Anhidro 0,372mg, Cloruro de sodio 7,60 mg, Hidróxido de sodio / HCl c.s.p. pH 7,2, Agua para Inyectables c.s.p. 1 ml

Epogen 1000 UI/ 0,5 ml

Cada 0,5ml de solución contiene: Eritropoyetina humana recombinante:1.000UI

Excipientes:

Albúmina humana Solución al 20% 6,25 mcl, Fosfato disódico Anhidro 0,5mg, Fosfato monosódico Anhidro 0,186 mg, Cloruro de sodio 3,80 mg, Hidróxido de sodio / HCl c.s.p. pH 7,2, Agua para Inyectables c.s.p. 0,5 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Estimulante de la eritropoyesis. Código ATC: B03X A01

INDICACIONES:

Tratamiento de la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica. Está indicado en pacientes tanto en aquéllos que están en diálisis como en los que no requieren diálisis, con el objetivo de elevar o mantener el nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. Sin embargo, los

~~DR. PABLO CASSARA S.R.L.
DR. GERARDO ALBERTO CASSARA
SOCIO GERENTE~~

~~LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
GISELA G. DE BLANCO
FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA~~



pacientes con anemia sintomática que no se encuentran bajo diálisis. deberán tener una hemoglobina inferior a 10g/dl para ser considerados aptos para el tratamiento con eritropoyetina. Los estimulantes de la eritropoyesis no están indicados en pacientes que requieren una corrección inmediata de la anemia severa.

Tratamiento de la anemia en pacientes infectados por HIV tratados con Zidovudina.

Está indicado para el tratamiento de la anemia asociada al tratamiento con zidovudina en pacientes infectados con el HIV, con el objetivo de elevar o mantener el nivel de glóbulos rojos (determinado por los valores de hematocrito o hemoglobina) y reducir la necesidad de transfusiones. No está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes.

Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia.

Está indicado para el tratamiento de la anemia sintomática en pacientes con neoplasias no mieloides y metastásicas en los cuales la misma es ocasionada por la administración de quimioterapia. Está indicado para reducir la necesidad de transfusiones en pacientes quienes estarán recibiendo quimioterapia concomitante durante un período mínimo de 2 meses. No está indicado para el tratamiento de la anemia vinculada a otros factores (déficit de hierro o folatos, hemólisis, hemorragia gastrointestinal) en este grupo de pacientes. Los estimulantes de la eritropoyesis no están indicados en pacientes que reciben tratamiento con productos hormonales, biológicos o radioterapia sin quimioterapia mielosupresora concomitante.

No está indicado el uso de eritropoyetina en pacientes con tratamiento quimioterápico, en los cuales se prevea remisión completa, debido a que en este grupo de pacientes no se supera el balance beneficio/riesgo.

Reducción del número de transfusiones alogeneicas en pacientes anémicos sometidos a cirugías programadas.

Está indicado en pacientes anémicos (hemoglobina >10 y ≤ 13 g/dl), con alto riesgo de presentar hemorragias perioperatorias, sometidos a cirugías programadas, no cardíacas, no vasculares, para reducir la necesidad de transfusiones sanguíneas alogeneicas. Está indicado para pacientes con alto riesgo para transfusiones perioperatorias con probabilidad anticipada de pérdida de sangre significativa.

No está indicada para pacientes anémicos quienes serán donantes autólogos.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Eritropoyetina es una hormona glucoproteica que estimula la eritropoyesis. Es obtenida de células de mamíferos en las que se ha insertado el código genético de la Eritropoyetina humana.

Estimula la división y diferenciación de células progenitoras en la médula ósea con los mismos efectos biológicos que la eritropoyetina endógena

Se demostró que la eritropoyetina alfa estimula la eritropoyesis en pacientes con IRC, tanto en los que necesitan diálisis como en los que no. La primera respuesta que se observa a la dosis de 3 veces por semana es un aumento del valor de reticulocitos a los 10 días, seguido por aumentos en los valores de glóbulos rojos, hemoglobina y hematocrito a las 2 semanas. En algunos pacientes puede observarse este efecto al cabo de 6 semanas. Afectan la tasa y alcance de respuesta la existencia de reservas ferrosas, valores iniciales de hematocrito y presencia de dificultades clínicas concurrentes.

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
 TORGE ALBERTO CASSARA/
 SOCIO GERENTE

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
 GISELA G. DE BLANCO
 FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA

La respuesta a eritropoyetina alfa en pacientes con HIV depende del nivel de eritropoyetina sérica endógena existente con anterioridad al tratamiento. Aquellos cuyos niveles son ≤ 500 mUnidades/mL y son tratados con zidovudine en dosis de ≤ 4200 mg/semana pueden responder al tratamiento con eritropoyetina alfa no así otros pacientes, con niveles > 500 mUnidades/mL.

Dentro de una serie de cuatro estudios clínicos realizados en 255 pacientes con HIV, 60% a 80% de los tratados con zidovudine presentaron niveles séricos de eritropoyetina ≤ 500 mUnidades/ml. La respuesta a eritropoyetina alfa en estos pacientes se manifestó a través de menor necesidad de transfusiones y aumento de hematocrito.

Se realizó una serie de estudios clínicos en 131 pacientes anémicos cancerosos a quienes se les suministró eritropoyetina alfa y que ya se encontraban realizando quimioterapia con o sin cisplatino cíclico. Los niveles iniciales de eritropoyetina sérica endógena variaron entre los pacientes, aproximadamente 75% (n=83/110) presentó niveles ≥ 132 mUnidades/mL y 4% (n=4/110) presentó niveles > 500 mUnidades/mL. En general, en los pacientes con niveles iniciales menores la respuesta a eritropoyetina alfa fue más fuerte que en aquellos con niveles más altos. Aunque no se puede establecer un valor fijo, éste no se recomienda en casos de marcados niveles altos de eritropoyetina sérica (por ej. >200 mUnidades/mL).

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS:

La Eritropoyetina es una glucoproteína que estimula la formación de hematíes a partir de precursores del compartimento de células originadas en la médula ósea, actúa a este nivel como hormona de diferenciación y factor que estimula las mitosis.

La fracción proteica representa aproximadamente el 58% de la molécula y está constituida por 165 aminoácidos. Las cuatro cadenas glucídicas están ligadas a la proteína por tres uniones N-glicosídicas y una O-glicosídica. La Eritropoyetina alfa obtenida por carácter genérico está glicosilada. Su composición en aminoácidos e hidratos de carbono es idéntica a la Eritropoyetina endógena humana apartada de la orina en pacientes anémicos.

La Eritropoyetina alfa es altamente purificada de acuerdo a los métodos de punta actuales. No se detecta ningún residuo de la línea celular empleada en su producción, especialmente en concentraciones de principio activo utilizadas en el hombre.

La eficacia biológica de la Eritropoyetina alfa se demostró gracias a los diferentes modelos in vivo en el animal (ratas normales y anémicas, ratones con poliglobulia). Luego de la administración de Eritropoyetina alfa, el recuento eritrocitario, la proporción de hemoglobina y la cantidad de reticulocitos aumentan, así como la proporción de incorporación de Fe 59.

Después de la incubación de células nucleadas eritroideas esplénicas in vitro con la Eritropoyetina alfa (cultivo de células esplénicas de ratón), se observó un aumento de la incorporación de timidina ^3H .

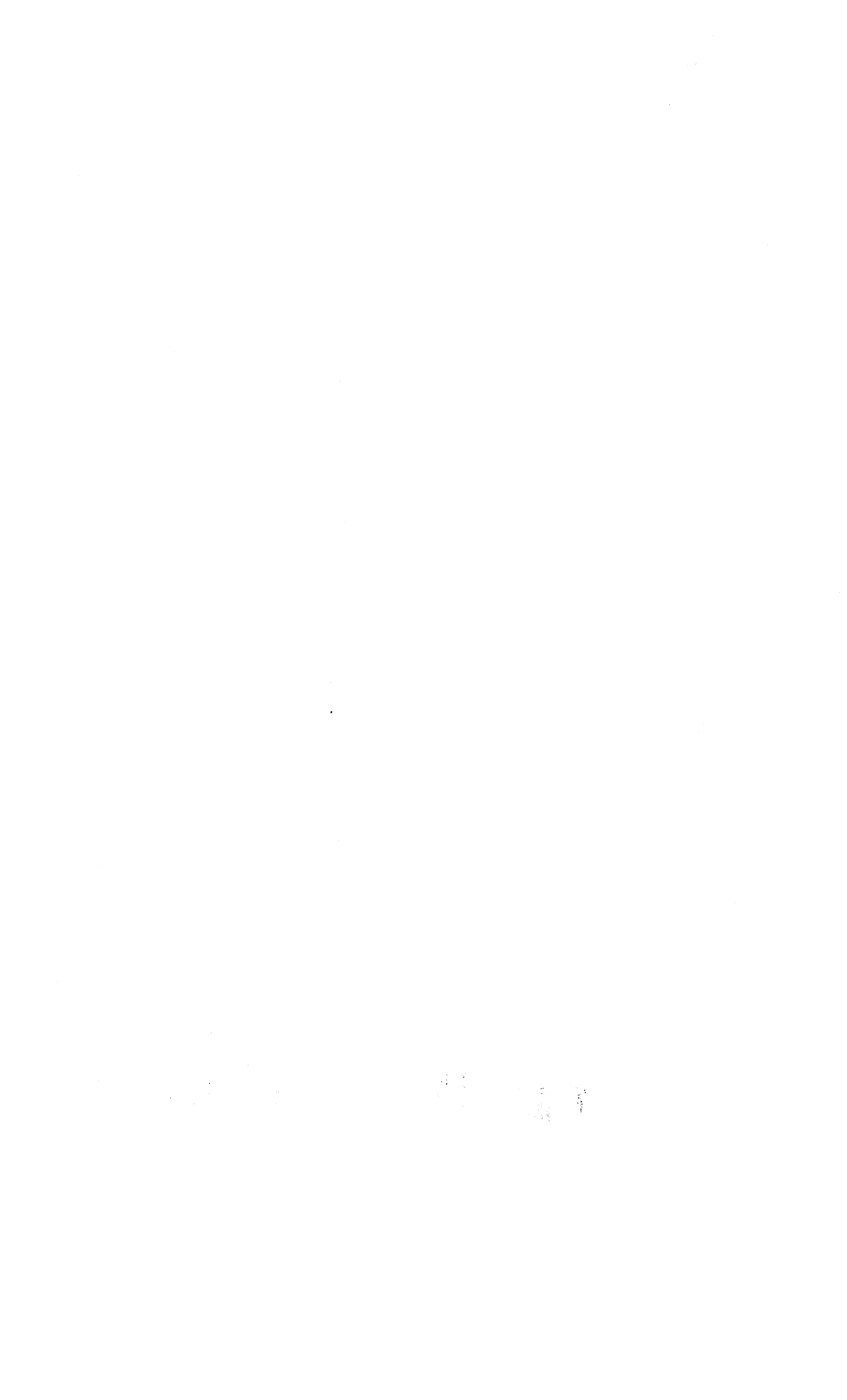
Gracias al cultivo de células de la médula espinal humana, se demostró que la Eritropoyetina alfa estimula especialmente la eritropoyesis sin producir efectos sobre la leucopoyesis.

No se detectaron acciones citotóxicas de Eritropoyetina alfa en células de médula ósea humana. Hasta el momento, no se verificó la formación de anticuerpos anti-eritropoyetina alfa en el hombre.

FARMACOCINÉTICA:

LAB. FARMAC. CASARRA S.R.L.
 ORGE ALBERTO CASSARA
 SOCIO GERENTE

LAB. FARM. CASARRA S.R.L.
 GISELDA G. de BLANCO
 FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA



Vía intravenosa: en pacientes adultos y pediátricos la administración intravenosa de Eritropoyetina alfa demostró que la eritropoyetina plasmática se elimina en un período de 4 a 13 horas.

La vida media es un 20 % mayor en pacientes con IRC que en personas sanas.

Vía subcutánea: Los picos plasmáticos tras la administración subcutánea se alcanzan dentro de las 5 a 24 horas.

En pacientes dializados con niveles de creatinina sérica mayores a 3, la vida media es similar a aquella en pacientes no dializados.

La información farmacocinética no muestra diferencia aparente en la vida media del Eritropoyetina alfa en pacientes mayores ó menores de 65 años.

El perfil farmacocinético en niños y adolescentes puede ser similar al de los adultos.

Existen pocos datos en recién nacidos. Un estudio reciente mostró que el volumen de distribución fue de aproximadamente 1,5 a 2 veces más alto en los neonatos prematuros y la eliminación resultó 3 veces mayor en estos últimos.

No se han estudiado las propiedades farmacocinéticas en pacientes con HIV.

POSOLOGÍA / DOSIFICACIÓN / MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Posología:

Paciente con insuficiencia renal crónica:

Puede administrarse tanto por vía SC como por vía IV indistintamente.

Como dosis inicial en adultos, se recomienda 50 a 100 unidades / kg tvs.

En niños, se recomienda una dosis inicial de 50 unidades / kg tvs.

A medida que el nivel de hemoglobina alcanza 12 g/ dl ó aumenta por encima de 1g/dl la dosis debe reducirse durante un período de 2 semanas.

La dosis debe individualizarse a los efectos de mantener el nivel de hemoglobina dentro del rango sugerido. Este rango puede ampliarse según criterio del médico para lograr el máximo de beneficio para el paciente.

Se recomienda la vía IV en forma de bolo intravenoso tvs en pacientes hemodializados.

El uso de **EPOGEN/ ERITROPOYETINA** es independiente del tratamiento con diálisis pero puede administrarse al final de la sesión a través del mismo acceso venoso evitando así la necesidad de nuevos accesos.

Si el médico considera apto al paciente, este puede autosuministrarse la dosis correspondiente sin asistencia médica o de otro tipo.

Durante todo el tratamiento deben controlarse periódicamente los parámetros hematológicos. *Ver cuadro 1*

Cuadro 1

Dosis inicial Adultos	50 a 100 unidades/kg tvs; IV o SC
Dosis inicial Niños	50 unidades/kg tvs; IV o SC
Reducir dosis si:	1. Hgb llega a 12 g/dL o, 2. Hgb aumenta >1 g/dL durante dos semanas
Aumentar dosis si:	HgB no aumenta en 2 g/dL si después de 4 semanas de tratamiento se encuentra por debajo del nivel sugerido
Dosis de mantenimiento:	Ajustar en forma individual
Rango de HgB:	10 g/dL a 12 g/dL

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
 JORGE ALBERTO CASSARA
 SOCIO GERENTE

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
 GISELDA G. de BLANCO
 FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA

Antes y durante el tratamiento, deben evaluarse las reservas de hierro y la saturación de transferrina y ferritina sérica.

La saturación de transferrina debe ser de al menos 20 % y los valores de ferritina de 100ng/ml.

En la práctica, los pacientes necesitan un suplemento de hierro ya sea para aumentar o para mantener los niveles de saturación de transferrina necesarios para sostener en forma adecuada la eritropoyesis estimulada por el eritropoyetina alfa.

Ajuste de dosis: cada paciente debe ajustar su dosis hasta lograr y mantener un valor de hemoglobina que no supere 12 g/dl.

El aumento en las dosis debe realizarse con una frecuencia no menor a un mes. Si la hemoglobina va en aumento y llega a los 12 g/dl, debe reducirse la dosis en un 25%. Si hecho esto la hemoglobina continúa aumentando, debe suspenderse el suministro en forma temporaria hasta que el nivel comience a disminuir, momento en el cual debe retomarse el tratamiento con una dosis reducida al 25% respecto de la anterior. También debe reducirse la dosis en un 25% toda vez que la hemoglobina aumente por mas de 1 g/dl en un período de dos semanas.

Si el aumento de hemoglobina es menor de 1 g/dl por más de 4 semanas y las reservas de hierro son adecuadas la dosis de **EPOGEN / ERITROPOYETINA** puede aumentarse en un 25% respecto de la anterior. Pueden volver a efectuarse otros aumentos cada 4 semanas hasta alcanzar el nivel de hemoglobina deseado.

La dosis de mantenimiento debe establecerse para cada paciente dializado. En estudios multicéntricos de fase 3 realizados en Estados Unidos la dosis media de mantenimiento fue de 75 unidades/kg tvs, dentro de un rango de 12,5 a 525 unidades/kg tvs. Casi 10% de los pacientes necesitaron una dosis de 25 unidades/kg ó menos y aproximadamente otro 10 % necesitó una dosis superior a 200 unidades/kg tvs para mantener el hematocrito dentro del rango sugerido.

En pacientes pediátricos en hemodiálisis y en pacientes con diálisis peritoneal, la dosis media de mantenimiento fue de 167 unidades/kg/semana (49 a 447 unidades/kg por semana) y 76 unidades/kg por semana (24 a 323 unidades / kg/semana) suministrada en dosis divididas (tvs ó dvs) respectivamente hasta lograr el rango deseado de 30% a 36%.

En pacientes adultos con IRC no dializados la dosis de mantenimiento debe también establecerse en forma individual. Dosis de **EPOGEN / ERITROPOYETINA** de 75 a 150 unidades/kg/semana mantuvieron el hematocrito en 36 % a 38% por períodos de hasta 6 meses.

Si el paciente no responde ó logra mantener una respuesta al medicamento, deben evaluarse las causas (*ver Advertencias*).

Pacientes con HIV tratados con Zidovudina:

Previo a iniciar el tratamiento con **EPOGEN / ERITROPOYETINA**, se recomienda determinar el nivel sérico de eritropoyetina endógena.

Quienes presentan niveles séricos de eritropoyetina endógena > 500 mUnidades/ml es poco probable respondan al tratamiento.

En adultos con niveles séricos de eritropoyetina \leq 500 mUnidades/ml que reciben dosis de Zidovudina \leq 4200 mg/semana, se recomienda una dosis inicial de **EPOGEN / ERITROPOYETINA** de 100 unidades/kg en forma IV ó SC tvs durante 8 semanas(*ver Uso Pediátrico*).

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
JORGE ALBERTO CASSARA
SOCIO GERENTE

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
GISELDA G. de BLANCO
FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 6142 C. N.º 2020.50

En la etapa de ajuste de dosis, debe controlarse el nivel de hemoglobina semanalmente. Si al cabo de 8 semanas la respuesta no es satisfactoria (disminución de transfusiones ó aumento de hemoglobina), la dosis de Eritropoyetina recombinante humana puede aumentarse en 50 o 100 unidades/kg tvs. Si el paciente no ha respondido en forma satisfactoria a una dosis de 300 unidades/kg tvs es probable que no responda a dosis más elevadas.

Una vez alcanzada la respuesta deseada, la dosis se debe ajustar para mantener la respuesta en base a la variación de dosis de Zidovudina y a la presencia de infecciones intercurrentes o inflamaciones. Toda vez que el nivel de hemoglobina sobrepase 13g/dl, debe suspenderse la eritropoyetina hasta que baje a 12g/dl. Al retomar el tratamiento, la dosis se reduce en un 25% y luego se ajusta para mantener el nivel deseado de hemoglobina.

Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia

La dosis inicial recomendada en adultos es 150 unidades/Kg administradas por vía subcutánea tvs ó 40.000 unidades vía intravenosa una vez por semana. Se recomienda la vía IV en pacientes pediátricos.

Ver cuadro:
Dosis de tvs
Dosis inicial

Adultos 150 unidades/kg SC TVS

Reducir dosis en 25% cuando: 1. HgB está por alcanzar 12 g/dL o 2. aumento > 1 g/dL durante un período de 2 semanas

Suspender dosis en caso de: HgB por encima de 13 g/dL, hasta que baje a 12 g/dL y reiniciar con una dosis reducida en 25% respecto de la anterior

Aumentar dosis a 300 unidades/kg tvs en caso de: Respuesta no satisfactoria (sin reducción de necesidad de transfusiones o aumento en la hemoglobina) después de 8 semanas

Rango sugerido de HgB: 10 g/dL a 12 g/dL

Dosis semanal
Dosis inicial

Adultos 40.000 Unidades SC
Niños 600 unidades/kg IV (máximo 40.000 unidades)

Reducir dosis en 25% cuando: HgB por encima de 12 g/dL o aumento > 1 g/dL durante un período de 2 semanas

Suspender dosis en caso de: HgB por encima de 13 g/dL, hasta que baje a 12 g/dL y reiniciar con una dosis reducida en 25% respecto de la anterior

Aumentar dosis en caso de: Respuesta no satisfactoria (sin aumento de hemoglobina \geq 1 g/dL luego de 4 semanas de tratamiento sin necesidad de transfusión) a

:
Adultos: 60.000 unidades SC semanales
Niños: 900 unidades/kg IV (máximo 60.000 unidades)

AB. PABLO CASSARA S.R.L.
JORGE ALBERTO CASSARA
SOCIO GERENTE

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
GISELDA G. de BLANCO
FARMACEUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA

Rango sugerido de HgB: 10 g/dL a 12 g/dL

Pacientes quirúrgicos

Antes de iniciar el tratamiento el nivel de hemoglobina debe ser >10 y ≤ 13g/dl.
Dosis recomendada: 300 unidades/kg/día vía SC 10 días previos a la cirugía, el día de la cirugía y los 4 siguientes.
También se puede optar por suministrar 600 unidades/kg vía SC una vez a la semana 21, 14, 7 días antes de la cirugía además de una cuarta dosis el día de la cirugía.
Se debe acompañar con un suplemento ferroso adecuado

Modo de administración:

- Como en todo producto inyectable, verificar que no haya partículas en suspensión ni cambio de coloración.
- Administración por vía subcutánea: no debe excederse un volumen máximo de 1 ml por sitio de inyección. En caso de que el volumen sea más importante utilizar mas de un sitio de inyección.
Las inyecciones se dan alternativamente en los miembros y la pared abdominal anterior.
- Administración por vía intravenosa: la aplicación debe demorar de 1 a 5 minutos al menos según la dosis total. En pacientes en hemodiálisis, la inyección deberá darse luego de la diálisis en la aguja de la fístula, y seguida de un lavado de la misma con 10 ml de solución isotónica para asegurar el correcto pasaje del producto a la circulación.
Una inyección muy lenta, en 5 minutos, puede ser preferible en los pacientes que registran síntomas pseudo gripales
- No debe administrarse en infusión intravenosa, ni en combinación con otros medicamentos.

CONTRAINDICACIONES:

Este medicamento está contraindicado:

- En hipertensión no controlada.
- En hipersensibilidad conocida a productos derivados de células de mamíferos.
- Sensibilidad conocida a la albúmina.

ADVERTENCIAS:

Adultos

Trombosis y aumento de mortalidad

Los beneficios del tratamiento con la Eritropoyetina alfa, deben evaluarse en función de los riesgos potenciales relacionados.
Se han realizado estudios y debido a escaso control y recolección de datos, no se han podido establecer comparaciones confiables en cuanto al efecto de la Eritropoyetina alfa sobre el tiempo total de avance de la enfermedad, sobrevida sin avance de la enfermedad y sobrevida general.

Aplasia pura de serie roja

(Handwritten signature)

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
JORGE ALBERTO CASSARA
SOCIO GERENTE

(Handwritten signature)

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
GISELDA G. de BLANCO
FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA

Se han reportado casos de pacientes bajo tratamiento con eritropoyetina alfa que han experimentado aplasia pura de serie roja y anemia severa en presencia o ausencia de otras citopenias, asociadas con anticuerpos neutralizantes de eritropoyetina. Esto ocurrió mayormente en pacientes con IRC que eran tratados por vía intravenosa.

Todo paciente que experimente una abrupta falta de respuesta hacia el medicamento acompañada de anemia severa y bajo nivel de reticulocitos debe evaluarse respecto de la causa de la pérdida de efecto, incluida la presencia de anticuerpos neutralizantes de eritropoyetina (ver **Precauciones: falta o pérdida de respuesta**).

Si se sospecha que la causa de la anemia se debe a estos anticuerpos, debe suspenderse el tratamiento con eritropoyetina alfa y otras proteínas eritropoyéticas. Debe discontinuarse en forma permanente en pacientes con anemia mediada por anticuerpos. No debe cambiarse a otras proteínas eritropoyéticas ya que los anticuerpos pueden tener reacciones cruzadas (ver **Reacciones adversas: inmunogenicidad**)

Albúmina

Contiene albúmina. Existe riesgo remoto de transmisión de enfermedades virales. No se han identificado hasta el momento casos de transmisión de enfermedades virales ó enfermedad de Creutzfeldt-Jakob relacionados con la albúmina.

Pacientes con diagnóstico de cáncer

El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis acortó la sobrevida general y/o el tiempo de progresión tumoral en estudios clínicos de pacientes con cáncer de mama avanzado, de cabeza y cuello, linfoides y de pulmón de células pequeñas.

Para minimizar estos riesgos, al igual que el riesgo de eventos serios cardio-trombovasculares, se recomienda utilizar la dosis más baja para evitar la transfusión sanguínea.

Se recomienda utilizar sólo para el tratamiento de anemia asociada a quimioterapia mielosupresora concomitante y discontinuar su uso luego de haber completado el ciclo de quimioterapia.

No se recomienda utilizar eritropoyetina en pacientes con tratamiento quimioterápico, en los cuales se prevea remisión completa, debido a que en este grupo de pacientes no se supera el balance beneficio/riesgo.

Pacientes que recibieron agentes estimulantes de la eritropoyesis en forma preoperatoria para reducir el número de transfusiones alogéneas.

Se ha reportado una mayor incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes que recibieron agentes estimulantes de la eritropoyesis sin anticoagulación profiláctica. La profilaxis anticoagulante debe ser considerada cuando se indique un agente estimulante de la eritropoyesis para reducir el número de transfusiones alogéneas.

Insuficiencia renal

En dos estudios clínicos los pacientes experimentaron mayor riesgo de mortalidad y eventos cardiovasculares serios cuando se les administró agentes estimulantes de la eritropoyesis, buscando mayores niveles de hemoglobina en comparación a valores menores (13,5 vs 11,3 g/dl / 14 vs 10g/dl)

Se recomienda individualizar la dosis con el objetivo de alcanzar y mantener los niveles de hemoglobina en el rango de 10 a 12g/dl.

LAB. PABLO CASSARA S.A.S.
TORCE ALBERTO CASSARA

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
GISELDA G. de BLANCO
FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 03420 N° 000.20.56

Hipertensión

La presión arterial debe estar controlada antes de iniciar el tratamiento con eritropoyetina alfa.

Se estima que en la primera etapa cuando el hematocrito aumenta un 25 % de los pacientes dializados pueden necesitar iniciar ó reforzar la medicación para controlar la presión arterial.

Existen informes de encefalopatía hipertensiva y convulsiones en pacientes con IRC tratados con eritropoyetina alfa.

Debe advertirse a los pacientes acerca de la importancia de cumplir con el tratamiento hipertensivo y con una dieta restringida y se debe poner especial cuidado en el seguimiento y control estricto de la presión arterial en los pacientes tratados.

Toda vez que el nivel de hemoglobina sobrepase 1 g/dl en un período de 2 semanas se debe disminuir la dosis de eritropoyetina alfa.

En pacientes con IRC que sufren de isquemia ó insuficiencia cardíaca congestiva la hemoglobina no debe aumentar por encima de 12 g/dl (Ver **Trombosis**)

Convulsiones

En estudios clínicos se han informado convulsiones siendo la incidencia alta en pacientes dializados durante los primeros 90 días de tratamiento (2,5%). Dado el potencial de riesgo, deben controlarse de cerca tanto la presión arterial como la presencia de síntomas neurológicos premonitorios.

Debe advertirse a los pacientes acerca de no realizar actividades peligrosas como conducir ó manejar maquinaria pesada.

Toda vez que el nivel de hemoglobina sobrepase 1 g/dl en un período de 2 semanas se debe disminuir la dosis de eritropoyetina alfa.

Trombosis

Los pacientes que presentan enfermedad cardiovascular previa al tratamiento deben controlarse de cerca ya que en ellos el riesgo de experimentar episodios de trombosis se ve aumentado.

Puede ser que pacientes hemodializados que reciben eritropoyetina alfa necesiten heparina como anticoagulante del riñon artificial (Ver **Reacciones adversas**)

PRECAUCIONES

La administración parenteral de cualquier producto de origen biológico se debe realizar tomando las precauciones adecuadas para el caso de surgir reacciones alérgicas o incontrolables. Aunque estudios clínicos han demostrado apariciones ocasionales de eruptivas transitorias durante el tratamiento con eritropoyetina alfa, no se ha informado de reacciones alérgicas o anafilácticas graves (ver **Reacciones adversas**).

Aun no se ha establecido la seguridad y eficacia de eritropoyetina alfa con pacientes con antecedentes de convulsiones o enfermedades de la sangre subyacentes (por ej. Anemia falsiforme, síndromes mielodisplásicos o trastornos de hipercoagulación).

Algunas mujeres reanudaron su período menstrual después del tratamiento con eritropoyetina alfa. Debe tratarse la posibilidad de embarazo y evaluarse la necesidad de anticoncepción.

Hematología

Debe utilizarse con precaución en pacientes con antecedentes de porfiria ya que se ha observado en escasas ocasiones, agravamiento de porfiria en pacientes con IRC tratados con eritropoyetina alfa.

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
JORGE ALBERTO CASSARA
SOCIO GERENTE

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
GISELDA G. de BLANCO
FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 6142 C. N° 1520 16.

Falta o ausencia de respuesta

Las siguientes etiologías deben considerarse toda vez que el paciente no responda o no mantenga respuesta a las dosis recomendadas del producto:

1. Deficiencia ferrosa: casi todos los pacientes necesitarán en algún momento suplemento ferroso (*Ver Evaluación de hierro*).
2. Procesos infecciosos, inflamatorios o malignos subyacentes.
3. Sangrado oculto
4. Enfermedades de la sangre subyacentes (es decir, talasemia, anemia refractaria u otros trastornos mielodisplásicos).
5. Deficiencias vitamínicas: ácido fólico o vitamina B 12
6. Hemólisis
7. Intoxicación por aluminio
8. Osteítis fibrosa cística.
9. Aplasia pura de serie roja o anemia relacionada a anticuerpos antieritropoyetina: en ausencia de cualquier otra etiología debe evaluarse evidencia de PCRA y examinar los sueros en busca de anticuerpos a la eritropoyetina (*Ver Advertencias: aplasia pura de serie roja*).

Evaluación de hierro

Antes y durante el tratamiento debe evaluarse el nivel de hierro del paciente, incluidas la saturación de transferrina (hierro sérico dividido por la capacidad de fijación de hierro) y ferritina sérica. Prácticamente todos los pacientes necesitarán en algún punto aumentar o mantener sus niveles de saturación de transferrina a los efectos de soportar en forma adecuada la estimulación de la eritropoyesis que ejerce la eritropoyetina alfa. La saturación de transferrina debe ser de al menos 20% y el valor de ferritina al menos de 100 ng/mL. Todo paciente quirúrgico deberá recibir suplemento ferroso durante el tratamiento a dichos efectos como así también para evitar el agotamiento de las reservas de hierro.

Interacciones medicamentosas

No se han observado interacciones con otros medicamentos durante los estudios clínicos realizados con eritropoyetina alfa.

Carcinogénesis, mutagénesis y alteraciones de la fertilidad

No se ha evaluado aun el efecto carcinogénico.

El medicamento no induce a la mutación genética bacteriana (Test de Ames), aberraciones cromosómicas en células de mamíferos, micronúcleos en médula ósea de ratón, mutación genética según prueba de locus HGPRT.

Embarazo Categoría C

La eritropoyetina alfa ha demostrado efectos adversos en ratas tratadas con dosis 5 veces mayores a la dosis humana.

En estudios realizados en ratas hembra se detectaron pérdida de peso corporal, retraso en aparición de pelo abdominal, lenta apertura de pestañas, osificación tardía y disminución en vértebras caudales de los fetos F1 del grupo tratado con dosis de 500 Unidades/kg. La aplicación intravenosa de eritropoyetina alfa en ratas hembra, demostró una leve tendencia +/- / abortiva en dosis de 100 a 500 Unidades/kg. No demostró efectos adversos en dosis altas de 500 Unidades/kg en hembras conejo preñadas (durante los días 6 a 18 de gestación).

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
JORGE ALBERTO CASSARA
SOCIO GERENTE

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
GISELDA G. de BLANCO
FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA



No existen estudios controlados y adecuados en mujeres embarazadas. El medicamento debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio justifica el riesgo potencial hacia el feto.

Lactancia

Hasta el momento se desconoce si la eritropoyetina alfa se excreta en la leche materna humana.

Debido a que numerosas sustancias medicamentosas sí son excretadas a través de la leche materna, debe ejercerse precaución cuando se suministra a mujeres que se encuentran amamantando.

Uso pediátrico

Pacientes dializados: se indica en bebés (1 mes a 2 años de edad), niños (2 a 12 años de edad) y adolescentes (12 a 16 años de edad) para tratar la anemia asociada con IRC acompañada de diálisis. Aun no se estableció la seguridad y efectividad del medicamento en bebés menores a 1 mes. Los datos sobre seguridad que arrojan los estudios demuestran que no existe riesgo mayor en pacientes pediátricos que el riesgo en adultos.

Pacientes no dializados: existen datos de estudios clínicos acerca del uso de eritropoyetina alfa en 133 pacientes pediátricos de 3 meses a 20 años de edad con anemia asociada a IRC no dializados y que recibieron dosis de 50 a 250 Unidades/kg por vía SC o IV de 1 a 3 veces por semana.

Pacientes con VIH: existen datos de estudios clínicos acerca del uso de eritropoyetina alfa en 20 pacientes anémicos de 8 meses a 17 años de edad con VIH tratados con zidovudina que recibieron dosis de 50 a 400 Unidades/kg por vía SC o IV de 2 a 3 veces por semana. Se observaron aumentos en los niveles de hemoglobina y reticulocitos sumado a una disminución o eliminación de transfusiones sanguíneas

Uso geriátrico

En estudios realizados, no se observaron diferencias de seguridad y eficacia entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes.

La elección y ajuste de dosis para un paciente geriátrico debe realizarse en forma individual a los efectos de alcanzar y mantener el hematocrito deseado (*Ver Dosis y administración*).

IRC, pacientes no dializados

Se debe controlar la presión arterial y la hemoglobina con la misma frecuencia que en pacientes dializados.

También la función renal y el equilibrio fluidos y electrolito deben monitorearse de cerca.

Hematología

Se recomienda seguir las pautas para dosificación y se debe evitar alcanzar demasiado rápido el rango sugerido de hemoglobina (de 10g/dl a 12 g/dl).

Análisis de laboratorio

Debe realizarse con frecuencia hemograma completo con diferencial y conteo de plaquetas. Durante los estudios clínicos se observaron modestos aumentos de plaquetas y glóbulos blancos. Si bien estos cambios tuvieron importancia estadística no fueron significativos en el aspecto clínico, manteniéndose los valores dentro de rangos normales.

Dieta

A medida que aumenta la hemoglobina y los pacientes notan una mejora en su bienestar y calidad de vida, debe reforzarse el cumplimiento de instrucciones relativas a dietas y diálisis. La hipercalcemia es bastante frecuente en pacientes con IRC. En estudios realizados en los Estados Unidos, la tasa anual de hipercalcemia en pacientes bajo tratamiento resultó

LAB. FARMAC. CASARRA S.R.L.
JORGE ALBERTO CASSARA
SOCIO GERENTE

LAB. FARMAC. CASARRA S.R.L.
GISELDA G. de BLANCO
FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA
M. P. 1142 (C) N° 3.220.362

en aproximadamente 0.11 casos y en general se la asoció con incumplimiento de indicaciones terapéuticas, dietas y/o diálisis.

Manejo de diálisis

Durante la hemodiálisis, los pacientes tratados con eritropoyetina alfa pueden necesitar aumentar la anticoagulación a través de heparina a los efectos de evitar coágulos en el riñón artificial.

Al igual que todos los pacientes dializados, deben someterse a controles periódicos sobre los valores séricos (nitrógeno de urea sanguínea (*BUN*), creatinina, fósforo y potasio) para asegurar la adecuación del régimen de diálisis.

Información para el paciente

Si el medicamento se indica para uso hogareño, debe instruirse al paciente en forma exhaustiva sobre la importancia de uso adecuado y advertir sobre el uso repetido de agujas, jeringas o la droga en sí. El paciente debe contar con un recipiente resistente a punciones para depositar las agujas y jeringas ya usadas. El recipiente lleno debe descartarse de acuerdo a las indicaciones del médico.

Función renal

En pacientes adultos con IRC no dializados, la función renal así como también el equilibrio en fluidos y electrolito deben vigilarse de cerca, dado que una significativa sensación de bienestar puede opacar la necesidad de algunos pacientes de iniciar diálisis.

Pacientes con HIV tratados con Zidovudina

Hipertensión

No se han observado ataques de hipertensión en pacientes con HIV tratados con zidovudina bajo tratamiento con eritropoyetina alfa. Sin embargo, debe suspenderse la administración toda vez que existan antecedentes de hipertensión no controlada y sólo debe retomarse una vez que se establezca la presión arterial.

Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia

Hipertensión

Existen muy pocos casos de hipertensión asociada a aumentos significativos en la hemoglobina en pacientes tratados. Sin embargo, la presión debe controlarse con cuidado, en especial en casos con antecedentes de hipertensión o enfermedades cardiovasculares.

Convulsiones

En estudios doble ciegos con control de placebo, 3,2% (n = 2/63) de pacientes que recibieron eritropoyetina alfa tvs y 2,9% (n = 2/68) que recibieron placebo sufrieron convulsiones. En un 1,6% (n = 1/63) las convulsiones ocurrieron dentro de un contexto de alta presión arterial y aumento de hematocrito por encima de los valores basales. A su vez ambos pacientes tratados con eritropoyetina alfa también presentaban enfermedades del SNC subyacentes, las cuales pudieron relacionarse con los episodios convulsivos.

Trombosis

En estudios doble-ciegos, con control de placebo se encontraron episodios de trombosis (como ser embolia pulmonar, accidente cerebrovascular) en 3.2% (n=2/63) del grupo tratado con eritropoyetina alfa tvs y 11.8% (n=8/68) del grupo tratado con placebo

En un estudio doble-ciego con control de placebo que incluyó dosis semanales de eritropoyetina alfa, 6.0% (n=10/168) de los pacientes evaluados en cuanto a seguridad de eritropoyetina alfa y 3.6% (n=6/165) (p= 0.444) de los tratados con placebo experimentaron episodios trombóticos importantes (trombosis venosa profunda con tratamiento anticoagulante, episodio embólico como embolia pulmonar, infarto del miocardio, isquemia cerebral, falla ventricular izquierda y microangiopatía trombótica). No se pudo evaluar la

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
JORGE ALBERTO CASSARA
SOCIO GERENTE

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
GISELE A.G. de BLANCO
FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA

relación definitiva entre la tasa de aumento de la hemoglobina y la aparición de episodios importantes de trombosis dado el reducido esquema de mediciones de hemoglobina de este estudio.

Potencial de crecimiento tumoral

No existen datos suficientes como para establecer si el uso de eritropoyetina alfa, provocan un efecto adverso sobre el avance del tumor o la supervivencia libre de progresión.

Pacientes quirúrgicos

Episodios trombóticos / vasculares

En aquellos pacientes con niveles >113 g/dL tratados con 300 unidades/kg de eritropoyetina alfa, no puede excluirse la posibilidad de mayor riesgo de episodios trombóticos/vasculares después de la cirugía y en asociación con el uso de eritropoyetina alfa (Ver *Advertencias*).

Hipertensión

La presión puede aumentar durante el período quirúrgico en pacientes tratados con eritropoyetina alfa por lo que debe controlarse cuidadosamente la presión arterial.

REACCIONES ADVERSAS:

Inmunogenicidad

Al igual que con el resto de las proteínas terapéuticas, existe potencial inmunogénico. Se ha informado de anticuerpos neutralizantes de Eritropoyetina asociados a APSR o anemia severa (en presencia o ausencia de otras citopenias) en algunos pacientes tratados con eritropoyetina alfa (ver *Advertencias: aplasia pura de serie roja*)

No existen estudios clínicos controlados que hayan evaluado sistemáticamente las respuestas inmunes.

Pacientes con IRC

En estudios realizado en los Estados Unidos en pacientes adultos dializados (más de 567), la incidencia (cantidad de eventos por paciente-año) de los eventos adversos informados con más frecuencia fueron: hipertensión (0.75), dolor de cabeza (0.40), taquicardia (0.31), náuseas/vómitos (0.26) coagulo en acceso vascular (0.25), falta de aire (0.14), hipercalemia (0.11) y diarrea (0.11). otros efectos adversos ocurrieron con una incidencia menor a 0.10 eventos por paciente por año.

Otros eventos informados dentro de algunas horas de haber sido administrada la eritropoyetina alfa fueron poco frecuentes, leves y transitorios y comprendieron picazón en la zona de inyección en pacientes dializados y síntomas de tipo gripal como artralgias y mialgias.

En todos los estudios analizados a la fecha, fue en general bien tolerado, independiente de la vía de administración.

Niños con IRC

En niños dializados con IRC, el patrón de la mayoría de eventos adversos fue similar al adulto. Otros eventos informados durante la fase ciega en > 10% de pacientes pediátricos en ambos grupos tratados fueron: dolor abdominal, complicaciones en el acceso a diálisis como infecciones y peritonitis en aquellos con diálisis peritoneal, fiebre, infección en las vías aéreas superiores, tos, faringitis, y constipación. Las tasas son similares para cada evento entre los grupos tratados.

Otros eventos incluyen: convulsiones, eventos trombóticos, vasculares isquémicos, erupciones y urticaria leves y transitorias.

(Handwritten signature)
LAB. FARMACIA CASARÁ S.R.L.
JORGE ALBERTO CASSARÁ
SOCIO GERENTE

(Handwritten signature)
LAB. FARMACIA CASARÁ S.R.L.
GISELDA G. de BLANCO
FARMACEUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 6142 CI. N° 3620.007

Reacciones adversas cutáneas graves:

Se han observado reacciones adversas cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica, que pueden ser potencialmente mortales o mortales con la administración de eritropoyetina.

SOBREDOSIFICACIÓN:

Aun no se ha determinado cual es la dosis máxima segura que puede administrarse. El medicamento se ha administrado en dosis de hasta 1500 unidades/kg tvs durante 3 a 4 semanas sin presentar efectos tóxicos. El tratamiento puede provocar policitemia si no se controla el nivel de hemoglobina y no se ajusta la dosis en forma adecuada. Si el nivel deseado de hemoglobina se sobrepasa, puede suspenderse temporariamente el tratamiento hasta tanto se logre el nivel sugerido. Si la policitemia es preocupante, puede indicarse flebotomía a efectos de disminuir el nivel de hemoglobina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIÓN: Envase conteniendo para :

1.000 UI /0,5ml : 1, 4, 6, 8, 12 y 100 Frascos ampolla ó Jeringas de vidrio prellenada

2.000 UI / ml: 1, 4, 6, 8, 12 y 100 Ampollas.

4.000 UI, 10.000 UI, 20.000 UI y 40.000 UI / ml: 1, 6 y 100 Frascos Ampolla ó Ampollas.

1.000 UI y 2.000 UI/ ml: 1, 4, 6, 8, 12 y 100 Frascos Ampolla ó Jeringa de vidrio prellenada

2.000 UI y 4.000 UI/ 2ml: 1, 4, 6, 8, 12 y 100 Ampollas.

1.000 UI y 2.000 UI/2 ml: 1, 4, 6, 8, 12 frascos ampolla ó 1, 4, 6, 8, 12 y 100 jeringas de vidrio prellenadas.

4.000 UI/ 2 ml: 1, 4, 6, 8, 12 y 100 Frascos Ampollas ó Jeringas de vidrio prellenada.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar en heladera, entre 2° y 8° C°. No congelar. No agitar. Proteger de la luz.
Mantener alejado del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 45.527

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
JORGE ALBERTO CASSARA
 SOCIO GERENTE

LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
GISELA DE BLANCO
 FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA

LABORATORIO PABLO CASSARÁ S.R.L.
Carhué 1096
C1408GBV- Cdad. de Buenos Aires

DIRECTOR TÉCNICO
FEDERICO MONTES DE OCA
FARMACÉUTICO

Fecha de actualización del Prospecto: / /

[Handwritten signature]
AB. PABLO CASSARA S.R.L.
JORGE ALBERTO CASSARA
SOCIO GERENTE

[Handwritten signature]
LAB. PABLO CASSARA S.R.L.
GISELDA G. de BLANCO
FARMACÉUTICA CO-DIRECTORA TÉCNICA
M.P. 17420 C. 1999. 02/21/00



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO EX-2018-43276991

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 29 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.30 14:23:58 -03'00'

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.05.30 14:24:00 -03'00'