



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N°

0 1 1 3

BUENOS AIRES, **0 9** ENE 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-008476-10-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PC GEN S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos y rótulos, cambio de excipientes y cambio de elaborador para la Especialidad Medicinal denominada ALFA ERYGEN 2000 UI - ALFA ERYGEN 4000 UI / ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE, 2000 UI; 4000 UI, aprobado por Disposición autorizante N° 5387/08 y Certificado N° 51.643.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que lo solicitado se encuadra dentro del alcance de la Disposición N°: 854/89 y 853/89 de la Ex-Subsecretaría de Regulación y Control sobre

SA



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° **0113**

autorización automática para el cambio de elaborador y cambio de excipientes.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 78 obra el informe técnico favorable del Departamento de Inspectoría del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 171 a 172 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos y rótulos presentado para la Especialidad Medicinal denominada ALFA ERYGEN 2000 UI – ALFA ERYGEN 4000 UI / ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA, Forma



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **0113**

farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE, 2000 UI; 4000 UI, aprobada por Certificado N° 51.643 y Disposición N° 5387/08, propiedad de la firma PC GEN S.A., cuyos textos constan de fojas 113 a 124, 130 a 141, 147 a 158 (prospectos), 109 a 111, 126 a 128 y 143 a 145 (rótulos).

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 5387/08 los prospectos autorizados por las fojas 147 a 158 y los rótulos autorizados por las fojas 143 a 145, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º.- Autorízase a la firma PC GEN S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ALFA ERYGEN 2000 UI – ALFA ERYGEN 4000 UI / ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA, a cambiar los excipientes, según consta en el Anexo de Autorización de Modificaciones.

ARTICULO 4º.- Autorízase a la firma PC GEN S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada ALFA ERYGEN 2000 UI – ALFA ERYGEN 4000 UI / ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA, a cambiar el laboratorio elaborador según consta en el Anexo de Autorización de Modificaciones.

ARTICULO 5º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **0113**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.643 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 6º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-008476-10-9

DISPOSICIÓN N°

0113

nc

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**0.1.1.3** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.643 y de acuerdo a lo solicitado por la firma PC GEN S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: ALFA ERYGEN 2000 UI – ALFA ERYGEN 4000 UI / ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCIÓN INYECTABLE, 2000 UI; 4000 UI.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 5387/08.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-010067-02-8.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos y rótulos.	Disposición N° 5387/08.-	Prospectos de fs. 113 a 124, 130 a 141, 147 a 158, corresponde desglosar de fs. 147 a 158.- Rótulos de fs. 109 a 111, 126 a 128 y 143 a 145, corresponde desglosar de fs. 143 a 145.-
Excipientes	Para la concentración de 2000 UI: Eritropoyetina recombinante humana 2000 UI, Cloruro de	Para la concentración de 2000 UI: Eritropoyetina recombinante humana 2000 UI, Cloruro de



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

	Sodio 7,00 mg, Albúmina 5,00 mg, Fosfato monosódico monohidrato 2,80 mg, Agua para inyección c.s.p. 2,00 ml.----- Para la concentración de 4000 UI: Eritropoyetina recombinante humana 4000 UI, Cloruro de Sodio 7,00 mg, Albúmina 5,00 mg, Fosfato monosódico monohidrato 2,80 mg, Agua para inyección c.s.p. 2,00 ml.-----	Sodio 5,80 mg, Albúmina 2,50 mg, Citrato de Sodio 5,80 mg, Ácido Cítrico 0,06 mg, Agua para inyección c.s.p. 1,00 ml.----- Para la concentración de 4000 UI: Eritropoyetina recombinante humana 4000 UI, Cloruro de Sodio 4,80 mg, Albúmina 2,50 mg, Citrato de Sodio 5,80 mg, Ácido Cítrico 0,06 mg, Agua para inyección c.s.p. 1,00 ml.-----
Laboratorio Elaborador	LABORATORIO PC GEN S.A. y LABORATORIO IMA S.A.I.C.-	MR PHARMA S.A., sito en Estados Unidos 5105, Localidad El Triángulo, Partido Malvinas Argentinas, Provincia de Buenos Aires.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma PC GEN S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 51.643 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días, del mes de **09 ENE 2012**

Expediente N° 1-0047-0000-008476-10-9

DISPOSICIÓN N°

0173

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

0113

/43

PROYECTO DE ROTULO DEL FRASCO AMPOLLA
--

ALFA ERYGEN® 2000 UI
r-Hu-Eritropoyetina 2000 UI
Solución Inyectable

Conservar en heladera entre 2 y 8 °C

No congelar



Certificado N° 51643
Dir Tec: Farm. M.C.Carril
PC GEN S.A Ruiz Huidobro 2762
CABA, Argentina

ALFA ERYGEN® 4000 UI
r-Hu-Eritropoyetina 4000 UI
Solución Inyectable

Conservar en heladera entre 2 y 8 °C

No congelar



Certificado N° 51643
Dir Tec: Farm. M.C.Carril
PC GEN S.A Ruiz Huidobro 2762
CABA, Argentina


MARGARITA CECILIA CARRIL
 FARMACEUTICA
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
PC GEN SA

144

ALFA ERYGEN 2000 UI
ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE

SOLUCION INYECTABLE

Venta bajo receta

Industria Argentina

Fórmula:

Cada frasco-ampolla contiene 2000 UI de Eritropoyetina humana Recombinante.

Excipientes: c.s.p.

Conservar en heladera entre 2 a 8°C. No congelar. No agitar

Posología:

Ver prospecto adjunto

Mantener fuera del alcance de los niños

Fecha de vencimiento:

Lote N°:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 51643

Directora Técnica: Farm. Margarita Cecilia Carril

PC GEN S.A

Ruiz Huidobro 2762 - (C1429DNT) - C.A.B.A. - Argentina

Elaborado en: Estados Unidos 5105 - Malvinas Argentinas - Buenos Aires - Argentina

Código de barras

ALFA ERYGEN

2000 UI

ALFA ERYGEN 4000 UI
ERITROPOYETINA HUMANA RECOMBINANTE

SOLUCION INYECTABLE

Venta bajo receta

Industria Argentina

Fórmula:

Cada frasco-ampolla contiene 4000 UI de Eritropoyetina humana Recombinante.

Excipientes: c.s.p.

Conservar en heladera entre 2 a 8°C. No congelar. No agitar


MARGARITA CECILIA CARRIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
PC GEN SA

0113

145

Posología:
Ver prospecto adjunto

Mantener fuera del alcance de los niños

Fecha de vencimiento:

Lote N°:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°: 51643

Directora Técnica: Farm. Margarita Cecilia Carril

PC GEN S.A

Ruiz Huidobro 2762 - (C1429DNT) - C.A.B.A. - Argentina

Elaborado en: Estados Unidos 5105 - Malvinas Argentinas - Buenos Aires - Argentina

Código de barras

ALFA ERYGEN

4000 UI


MARGARITA CECILIA CARRIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
PC GEN SA

SI

ALFA ERYGEN®**Eritropoyetina Humana Recombinante**

Frasco Ampolla

Solución Inyectable para uso intravenoso o subcutáneo

Industria Argentina

Venta Bajo Receta

FÓRMULA

Presentación	2.000 UI	4.000 UI
Eritropoyetina	2.000 UI	4.000 UI
Cloruro de sodio	5,8 mg	5,8 mg
Citrato de sodio	5,8 mg	5,8 mg
Albúmina humana	2,5 mg	2,5 mg
Acido cítrico	0,06 mg	0,06 mg
Agua para inyectables c.s.p	1,0 ml	1,0 ml

FORMA FARMACÉUTICA

Solución Inyectable para uso intravenoso o subcutáneo

DATOS CLÍNICOS**Descripción:**

La eritropoyetina es una hormona producida por el riñón que promueve la proliferación y maduración de progenitores eritroides. Es una glicoproteína de 165 aminoácidos fabricada por tecnología de ADN recombinante que tiene los mismos efectos biológicos que la eritropoyetina endógena. Tiene un peso molecular de 30400 daltons y es producida por células de mamíferos en las cuales se ha introducido el gen de eritropoyetina humana.

Indicaciones terapéuticas

ALFA ERYGEN® está indicado como estimulador de la división y diferenciación de los progenitores eritroides en:

- Tratamiento de la anemia en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC).
- Tratamiento de la anemia en pacientes infectados con el virus HIV y tratados con zidovudina.
- Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer en tratamiento quimioterápico.
- Reducción de la transfusión sanguínea alogénica en pacientes quirúrgicos.


 MARGARITA CECILIA CARRIL
 FARMACEUTICA
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 PC GEN SA

Posología y forma de administración

• Pacientes con insuficiencia renal crónica

Las dosis de inicio de eritropoyetina para adultos es de 50 a 100 UI/kg tres veces por semana, por vía intravenosa o subcutánea. La dosis recomendada para niños con IRC en diálisis es de 50 UI/kg tres veces a la semana, por vía intravenosa o subcutánea. Se recomienda la vía intravenosa para los pacientes en hemodiálisis. Se recomienda individualizar las dosis para alcanzar y mantener niveles de hemoglobina entre 10-12 g/dl. La dosis de eritropoyetina debe reducirse cuando la hemoglobina llegue a 12 g/dl, o aumente más de 1 g/dl en un período de 2 semanas.

Durante el tratamiento se recomienda controlar los parámetros hematológicos en forma regular.

Aquellos pacientes que no logran mantener el nivel de hemoglobina dentro del rango de 10-12 g/dl, a pesar del uso apropiado de la eritropoyetina en un período de 12 semanas, no deberían recibir dosis mayores de eritropoyetina y se aconseja utilizar la menor dosis terapéutica que permita mantener el nivel de hemoglobina necesario para evitar transfusiones recurrentes.

Se deberán evaluar otras causas de anemia y se continuará con el monitoreo de hemoglobina, y si la respuesta mejora se aconseja ajustar las dosis.

Discontinuar la terapia con eritropoyetina en caso de falta de respuesta o necesidad de transfusiones recurrentes.

Evaluación de hierro pretratamiento

Previo y durante el tratamiento con eritropoyetina deben evaluarse los depósitos de hierro, incluyendo la saturación de transferrina y la ferritina sérica. La saturación de la transferrina debe ser al menos del 20%, y la ferritina de al menos 100 ng/ml. En general todos los pacientes requieren suplementos de hierro para aumentar o mantener la saturación de transferrina, lo que sustenta adecuadamente la eritropoyesis inducida por la eritropoyetina.

Ajuste de dosis

Las dosis se deberán ajustar para lograr y mantener niveles de hemoglobina entre 10-12 g/dl.

No se deberían realizar aumentos de las dosis más de una vez al mes. Si la hemoglobina aumenta y llega a 12 g/dl, la dosis debería ser reducida en un 25%. Si la hemoglobina continúa aumentando, se debería suspender temporalmente la eritropoyetina hasta que ésta descienda, en este momento la dosis deberá reanudarse un 25% más baja que la utilizada anteriormente. Si la hemoglobina aumenta más de 1 g/dl en un período de 2 semanas se deberá reducir la dosis un 25%. Si el aumento de la hemoglobina es menor a 1 g/dl en un período de 4 semanas y los depósitos de hierro son adecuados, la dosis de eritropoyetina puede aumentarse un 25%. Los aumentos posteriores deben realizarse luego de pasadas 4 semanas hasta obtener la hemoglobina deseada.

Dosis de mantenimiento

La dosis de mantenimiento deberá individualizarse para cada paciente en diálisis. En pacientes pediátricos en hemodiálisis y en pacientes en diálisis peritoneal, la dosis media de mantenimiento es de 167 UI/kg/semana y 76 UI/kg/semana administrado en dosis divididas 3 veces por semana o 2 veces por semana, respectivamente, para alcanzar el rango deseado de hematocrito de 30% a 36%.

Si el hematocrito permanece por debajo del rango sugerido, deberán re-evaluarse los depósitos de hierro. Si la saturación de transferrina es menor al 20% se

administrarán suplementos de hierro. Si la saturación de transferrina es mayor al 20%, la dosis de eritropoyetina puede ser incrementada. Estos aumentos de dosis no deben ser más frecuentes que una vez por mes, a menos que esté clínicamente indicado. La hemoglobina podrá determinarse hasta 2 veces por semana durante las siguientes 2-6 semanas después de un aumento de dosis.

Para los pacientes que no están en diálisis, las dosis de eritropoyetina de 75-150 UI/kg por semana han mostrado mantener el hematocrito entre 36-38% hasta por 6 meses, las dosis también deberán individualizarse para mantener los niveles de hemoglobina entre 10 y 12 g/dl.

Falta de respuesta o ausencia de respuesta

Cerca del 95% de los pacientes con insuficiencia renal crónica respondieron con incrementos clínicamente significativos del hematocrito y casi todos fueron independientes de las transfusiones en un plazo de aproximadamente 2 meses después de iniciada la terapia con eritropoyetina. Si un paciente no responde o no se logra mantener la respuesta, deberán considerarse otras causas de falta de respuesta.

- **Pacientes infectados por el virus del HIV y tratados con zidovudina**

Se recomienda determinar los niveles endógenos de eritropoyetina sérica antes de comenzar la terapia con eritropoyetina. La evidencia disponible sugiere que los pacientes que reciben zidovudina con niveles de eritropoyetina sérica de 500 mUI/ml pueden no responder a la terapia con eritropoyetina.

En pacientes infectados por el virus del HIV tratados con zidovudina las dosis de eritropoyetina deberán individualizarse para lograr y mantener el menor nivel suficiente de hemoglobina para evitar la necesidad de transfusiones y no exceder el límite superior de seguridad de 12 g/dl.

Dosis de inicio

Para los pacientes con niveles de eritropoyetina sérica ≤ 500 mUI/ml que reciben zidovudina ≤ 4.200 mg/semana, la dosis de inicio recomendada es de 100 UI/kg IV o SC 3 veces por semana durante 8 semanas.

Aumento de dosis

Durante el ajuste de la dosis, la hemoglobina debe ser monitorizada en forma semanal. Si la respuesta no es satisfactoria en cuanto a la reducción de la necesidad de transfusiones o aumento deseado del nivel de hemoglobina después de 8 semanas de tratamiento, la dosis de eritropoyetina puede ser aumentada a 50-100 UI/kg 3 veces por semana. La respuesta debe ser evaluada cada 4 a 8 semanas. Si el paciente no responde satisfactoriamente a la dosis de eritropoyetina de 300 UI/kg 3 veces por semana es poco probable que responda a dosis mayores de eritropoyetina.

Dosis de mantenimiento

Luego de alcanzar la respuesta deseada (reducción de los requerimientos de transfusión o aumento de la hemoglobina) la dosis de eritropoyetina debe ser individualizada para mantener la respuesta basándose en factores tales como la dosis de zidovudina, la presencia de infecciones concomitantes o episodios de inflamación. Si la hemoglobina excede el límite superior de 12 g/dl, el tratamiento debe ser discontinuado hasta que la hemoglobina descienda a 11 g/dl. La dosis deberá reducirse en un 25% cuando se reinicia el tratamiento y luego deberá ser ajustada para mantener la concentración de hemoglobina deseada.

- **Pacientes con cáncer en quimioterapia**

Aunque no se puede estipular el nivel sérico de eritropoyetina por encima del cual es poco probable que los pacientes respondan favorablemente a la terapia con eritropoyetina, no se recomienda la administración de la droga a pacientes con niveles elevados de eritropoyetina sérica (ejemplo >200m UI/ml).

La terapia no deberá ser iniciada con niveles de hemoglobina ≥ 10 g/dl. La hemoglobina deberá ser controlada semanalmente hasta que los niveles se encuentren estables. Las dosis deberán ser ajustadas para mantener el nivel de hemoglobina deseada y evitar transfusiones.


Dosis de inicio

La dosis de inicio recomendada es de 150 UI/kg subcutánea 3 veces por semana en adultos o 40.000 UI SC por semana. La dosis inicial de eritropoyetina en pacientes pediátricos es de 600 UI/kg IV semanal. Suspender el uso de eritropoyetina una vez completada la quimioterapia.

Ajuste de dosis

Administración 3 veces por semana

Dosis de inicio en adultos :	150 UI/kg 3 veces por semana
Reducir la dosis un 25% si :	La hemoglobina alcanza el nivel necesario para evitar transfusiones, o aumenta más de 1 g/dl en un período de 2 semanas.
Aumentar la dosis a 300 UI/kg 3 veces por semana si :	La respuesta no es satisfactoria (no hay reducción en la necesidad de transfusiones o no hay aumento de la hemoglobina) luego de 4 semanas para lograr o mantener la dosis necesaria para evitar las transfusiones.
Discontinuar :	Si luego de 8 semanas de tratamiento no hay respuesta medida por los niveles de hemoglobina o persiste la necesidad de transfusiones.


 MARGARITA CECILIA CARRIL
 FARMACEUTICA
 DIRECTORA TÉCNICA
 APODERADA
 PC GEN SA

Administración semanal

Dosis de inicio en adultos :	40.000 UI SC
Dosis de inicio en pediatría :	600 UI/kg IV (máximo 40.000 UI)
Reducir la dosis un 25% si :	La hemoglobina alcanza el nivel necesario para evitar transfusiones, o aumenta más de 1 g/dl en un período de 2 semanas.
Suspender la dosis si :	La hemoglobina excede el nivel requerido para evitar transfusiones. Recomenzar con una dosis un 25% más baja cuando haya llegado a este nivel.
Aumentar la dosis si :	La respuesta no es satisfactoria (no aumenta la hemoglobina ≥ 1 g/dl luego de 4 semanas de tratamiento, sin haber realizado transfusiones) para alcanzar y mantener los niveles de hemoglobina más bajos suficientes para evitar la transfusión de GR.
Para adultos 60.000 UI SC semanal si :	
Para pediatría 900 UI/kg IV (máximo 60.000 UI) si :	
Discontinuar :	Si luego de 8 semanas de tratamiento no hay respuesta medida por los niveles de hemoglobina o persiste la necesidad de transfusiones.

- Pacientes quirúrgicos**

Antes de comenzar la terapia con eritropoyetina, la hemoglobina debe estar entre 10 y 13 g/dl. La dosis de eritropoyetina recomendada es de 300 UI/kg/día SC 10 días antes de la cirugía, el día de la cirugía y hasta 4 días después de la misma.

Un esquema alternativo es 600 UI/kg de eritropoyetina SC en una dosis semanal (21, 14 y 7 días antes de la cirugía) más una cuarta dosis el día de la operación.

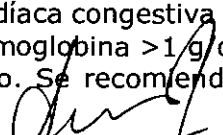
Todos los pacientes deben recibir aporte adecuado de hierro. El aporte de hierro deberá iniciarse al comienzo de la terapia con eritropoyetina y continuar durante todo el tratamiento. Se sugiere realizar profilaxis de la trombosis venosa profunda.

Contraindicaciones

Hipertensión arterial no controlada. Hipersensibilidad reconocida a algunos de los componentes del producto.

Advertencias y precauciones especiales de empleoAumento de la mortalidad, eventos cardiovasculares y trombóticos serios

Los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) y con una respuesta insuficiente a la terapia con los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) pueden enfrentarse a mayor riesgo de eventos cardiovasculares (CV) severos y mortalidad que otros pacientes. Los AEE aumentaron el riesgo de muerte y eventos CV serios en estudios controlados en pacientes con cáncer. Estos eventos incluyen, infarto agudo de miocardio, accidente cerebro-vascular, insuficiencia cardíaca congestiva y trombosis vascular. El incremento de la tasa de aumento de la hemoglobina >1 g/dl en un período de 2 semanas puede contribuir a un mayor riesgo. Se recomienda


MARGARITA CECILIA GANNI
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
PC GEN SA

individualizar las dosis para mantener niveles de hemoglobina en el rango de 10 a 12 g/dl.

Aumento de la mortalidad y/o progresión tumoral

Los agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) produjeron disminución del control loco-regional, de la sobrevida libre de progresión y de la sobrevida global, en estudios clínicos en pacientes con cáncer avanzado de cabeza y cuello que recibían radioterapia, y en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con quimioterapia o con enfermedades hematológicas y en pacientes con cáncer de pulmón u otras malignidades diferentes que no se encontraban bajo tratamiento con quimioterapia o radioterapia. El nivel de hemoglobina a alcanzar en estos estudios fue de 12 a 15,5 g/dl.

Aplasia pura de glóbulos rojos

Se han reportado casos en la literatura de aplasia pura de glóbulos rojos (APGR) con el uso de eritropoyetina. Los mismos se han asociado al desarrollo de anticuerpos neutralizantes. Los reportes han sido mayoritariamente en pacientes con IRC que recibían eritropoyetina por vía SC. Si durante el curso del tratamiento se observa falta de respuesta debe ser evaluado para determinar la etiología de la falta de respuesta, incluyendo la presencia de anticuerpos neutralizantes. En caso de sospecharse que la etiología es la formación de anticuerpos anti-eritropoyetina, debe suspenderse el tratamiento con eritropoyetina y evitar el uso de otras proteínas debido a la posibilidad de reacciones cruzadas.

Albúmina

ALFA ERYGEN[®] contiene albúmina, un derivado del plasma humano. El riesgo de transmisión de enfermedades virales con el uso de este derivado plasmático es extremadamente bajo, debido a los pasos de control de calidad efectivos que se realizan.

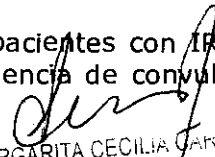
Pacientes con enfermedad renal crónica

Hipertensión: Los pacientes con hipertensión arterial no controlada no deben ser tratados con eritropoyetina hasta que no se controle adecuadamente la presión arterial. A pesar de no existir evidencia de un efecto vasopresor directo de la eritropoyetina, la presión arterial puede elevarse durante el tratamiento con eritropoyetina. Hasta un 25% de los pacientes en diálisis, en la etapa temprana del tratamiento, pueden requerir tratamiento antihipertensivo o un ajuste del tratamiento existente. Se puede observar encefalopatía hipertensiva y convulsiones en pacientes con IRC bajo tratamiento con eritropoyetina. Es importante lograr la colaboración del paciente en este aspecto, controlando la dieta y la adhesión al tratamiento antihipertensivo. Si la presión arterial es difícil de controlar, puede considerarse la reducción de los niveles de hemoglobina disminuyendo o suspendiendo la dosis de eritropoyetina, sabiendo que puede no observarse un descenso significativo de los niveles de hemoglobina por varias semanas.

Se recomienda la reducción de la dosis de eritropoyetina cuando exista un aumento del nivel de hemoglobina superior a 1 g/dl en un período de 2 semanas, debido a la posible asociación del aumento excesivo de la hemoglobina con la descompensación de la presión arterial.

En pacientes con IRC en hemodiálisis con evidencia clínica de enfermedad isquémica cardíaca o insuficiencia cardíaca congestiva, se recomienda ajustar la dosis de eritropoyetina cuidadosamente para alcanzar y mantener niveles de hemoglobina entre 10 y 12 g/dl.

Convulsiones: Se han reportado casos de convulsiones en pacientes con IRC que participaban de estudios clínicos con eritropoyetina. La incidencia de convulsiones


MARGARITA CECILIA CARRIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
PC GEN SA

es mayor durante los primeros 90 días de tratamiento. La presión arterial y la presencia de síntomas neurológicos premonitorios deben ser controladas de cerca.

Debe advertirse a los pacientes que eviten realizar actividades potencialmente peligrosas como operar maquinaria pesada durante este período. A pesar de no haber relación cierta entre las convulsiones y el aumento de la hemoglobina, se recomienda la reducción de la dosis de eritropoyetina si el aumento de hemoglobina excede 1 g/dl en un período de 2 semanas.

Eventos trombóticos: Los pacientes que durante el tratamiento de hemodiálisis son tratados con eritropoyetina pueden requerir un aumento en la dosis de heparina para evitar la trombosis renal. Se han reportado otros eventos trombóticos tales como infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, con una tasa anual menor a 0,04 evento/paciente/año. Esto se observó en estudios clínicos donde el hematocrito objetivo era entre 32% y 40% en pacientes con IRC en diálisis o no. El riesgo de eventos trombóticos incluyendo trombosis del acceso vascular, aumentó significativamente en adultos con enfermedad cardíaca isquémica o insuficiencia cardíaca congestiva en tratamiento con eritropoyetina, siendo el hematocrito normal (42%), comparado con el hematocrito de 30%. Los pacientes con enfermedad cardiovascular pre existente deben ser controlados mas de cerca.

Pacientes infectados con HIV y tratados con Zidovudina

A diferencia de lo observado en los pacientes con IRC tratados con eritropoyetina, en pacientes infectados por el virus HIV el tratamiento no se ha asociado a exacerbación de la hipertensión, convulsiones o eventos trombóticos. No se descarta que exista un mayor riesgo de eventos cardiovasculares.

Precauciones

La administración de cualquier producto biológico por vía parenteral debe ser controlada de cerca para evaluar las posibles reacciones alérgicas u otro efecto secundario. En los estudios clínicos se observó en forma ocasional la aparición de rash; no se reportó ninguna reacción alérgica o anafiláctica. La seguridad y eficacia de la eritropoyetina no se ha establecido en pacientes con antecedentes de enfermedades hematológicas subyacentes, síndromes mielodisplásicos o hipercoagulación. En algunas mujeres el tratamiento con eritropoyetina favoreció la reaparición de los ciclos menstruales, por lo tanto la posibilidad de embarazo deberá valorarse, y se sugerirá la implementación de un método anticonceptivo adecuado y eficaz.

La dosis en cada paciente y en cada indicación debe individualizarse para mantener niveles de hemoglobina entre 10 y 12 g/dl. La dosis debe reducirse cuando se alcanzan niveles de hemoglobina de 12 g/dl o ascenso de más de 1 g/dl en un período de dos semanas.

Hematología: Se ha observado la exacerbación de la porfiria en forma ocasional en pacientes tratados con eritropoyetina portadores de enfermedad renal crónica. Sin embargo, el uso de eritropoyetina no causó incremento en la eliminación urinaria de metabolitos porfirínicos en voluntarios sanos.

En estudios preclínicos en ratas y perros la terapia con eritropoyetina se asoció con fibrosis subclínica de la médula ósea. La fibrosis de la médula ósea es una complicación conocida de la insuficiencia renal crónica en humanos y podría relacionarse con el hiperparatiroidismo secundario u otros factores no conocidos. La incidencia de fibrosis de médula ósea no aumentó en un estudio en pacientes en diálisis tratados con eritropoyetina por 12 a 19 meses comparado con la incidencia de fibrosis de médula en un grupo de pacientes no tratados con eritropoyetina.

La hemoglobina en pacientes con insuficiencia renal crónica debe controlarse 2 veces por semana. En los pacientes tratados con zidovudina infectados con el virus


MARGARITA CECILIA CARRIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
PC GEN SA

del HIV y en pacientes con cáncer los niveles de hemoglobina deben controlarse una vez por semana hasta que se establezca la hemoglobina y luego en forma periódica. 154

Respuesta demorada o disminuida: Si el paciente no responde o no logra mantener la respuesta dentro del rango recomendado con la dosis administrada deberán considerarse y evaluarse las siguientes etiologías:

- Deficiencia de hierro: generalmente todos los pacientes requieren aporte de hierro suplementario.
- Infecciones subyacentes, procesos inflamatorios o malignos.
- Pérdida oculta de sangre.
- Enfermedades hematológicas subyacentes (talasemia, anemia refractaria)
- Déficit de vitaminas: ácido fólico o vitamina B12.
- Hemólisis
- Intoxicación por aluminio
- Osteítis fibrosa quística
- Aplasia pura de glóbulos rojos (APGR): en ausencia de otra etiología, el paciente debe ser evaluado en busca de APGR y realizar la investigación en suero de anticuerpos contra eritropoyetina recombinante.

Evaluación férrica: Durante el tratamiento con eritropoyetina puede desarrollarse un déficit absoluto o funcional de hierro. El déficit funcional de hierro, con niveles normales de ferritina pero baja saturación de transferrina, se debe presumiblemente a la incapacidad de movilizar los depósitos de hierro lo suficientemente rápido como para mantener la eritropoyesis aumentada. La saturación de transferrina debe ser al menos de 20% y el nivel sérico de ferritina debe ser al menos de 100 ng/ml.

Antes y durante la terapia con eritropoyetina deberá evaluarse el nivel férrico del paciente con determinación de la saturación de transferrina y ferritina sérica. En general todos los pacientes requieren suplemento de hierro para incrementar o mantener los niveles de saturación de transferrina que mantendrán la eritropoyesis estimulada por eritropoyetina. Todos los pacientes quirúrgicos tratados con eritropoyetina deben recibir aporte de hierro adecuado durante la terapia para evitar la depleción de hierro y mantener la eritropoyesis.

Interacción con otros medicamentos

Las siguientes drogas pueden causar interacciones con eritropoyetina:

Drogas antihipertensivas: El uso de eritropoyetina puede provocar el aumento de la presión arterial, en especial si el hematocrito aumenta muy rápidamente. Puede requerirse la utilización de terapia antihipertensiva.

Heparina: Durante la hemodiálisis los pacientes pueden requerir un aumento de la dosis de heparina para evitar la aparición de fenómenos trombóticos favorecidos por el aumento del volumen de glóbulos rojos.

Suplemento con hierro: El requerimiento de hierro puede aumentar debido a su utilización en la producción de glóbulos rojos. Muchos médicos recomiendan el aporte de hierro en todos los pacientes que no reciben transfusiones de sangre. Algunos pacientes pueden requerir aporte de hierro parenteral.


MARGARITA CECILIA CARRIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
PC GEN SA

Embarazo y Lactancia

El potencial carcinogénico de la eritropoyetina no ha sido evaluado. El uso de eritropoyetina no induce mutación génica en bacterias (Test de Ames), aberraciones cromosómicas en células de mamíferos, micronúcleo de ratón o mutación genética en el locus HGPRT. En ratas hembras tratadas con eritropoyetina IV hubo una leve tendencia a la pérdida fetal a la dosis de 100 y 500 UI/kg.

No hay estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Debería reservarse el uso de eritropoyetina durante el embarazo para los casos en los cuales el beneficio potencial justifica el riesgo para el feto. Se desconoce si la eritropoyetina se excreta en la leche humana. Dado que muchas drogas se eliminan por esta vía deberá tenerse precaución cuando la droga se administra a una mujer en lactancia.

Uso pediátrico

Pacientes pediátricos en diálisis: ALFA ERYGEN® se encuentra indicado en lactantes (1 mes a 2 años), niños (2 años a 12 años) y adolescentes (12 años a 16 años) para el tratamiento de la anemia asociada con la insuficiencia renal crónica (IRC) que requiere diálisis. No han sido establecidas la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 1 mes de edad.

Pacientes pediátricos que no requieren diálisis: La literatura publicada ha reportado el uso de eritropoyetina en pacientes pediátricos con anemia asociada a la IRC que no requieren diálisis, de entre 3 meses a 20 años de edad, tratados con 50 a 250 UI/kg en forma SC o IV, una a tres veces por semana. En estos pacientes se observó aumento en los niveles de hemoglobina y en el recuento de reticulocitos, con la consecuente disminución o eliminación de las transfusiones de sangre.

Uso geriátrico

La selección y el ajuste de dosis para un paciente mayor debería individualizarse para lograr y mantener el hematocrito adecuado.

Efectos sobre la capacidad de utilizar máquinas

Se deberá advertir a los pacientes en diálisis que eviten realizar actividades potencialmente peligrosas, como por ejemplo operar maquinaria pesada durante los primeros 90 días de terapia.

Reacciones adversas

Inmunogenicidad: Al igual que con todas las proteínas con uso terapéutico, puede desarrollarse inmunogenicidad. Los anticuerpos neutralizantes, asociados con APGR o anemia severa (con o sin citopenias) se han reportado en pacientes en tratamiento con eritropoyetina.

Cuando se reporta el desarrollo de dichos anticuerpos, es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además la incidencia observada de la positividad del anticuerpo puede verse influenciada por varios factores incluyendo la metodología de ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo a la recolección de la muestra, medicación concomitante y enfermedades de base. Es por esto que las comparaciones entre la incidencia de formación de diferentes anticuerpos entre diferentes preparados puede resultar confusa.

Pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC): El análisis de los estudios indica que la eritropoyetina es en general bien tolerada. Los efectos adversos reportados son frecuentemente secundarios a la IRC y no se pueden atribuir necesariamente a la terapia con eritropoyetina. Los efectos adversos reportados que se produjeron algunas horas después de la administración de eritropoyetina fueron raros, moderados y transitorios, incluyendo reacción local en el sitio de inyección en pacientes en diálisis y síntomas pseudogripales como artralgias y mialgias. Entre los pacientes pediátricos la frecuencia de los eventos adversos es similar.

0113

150

Hipertensión: Se han reportado aumentos de la presión arterial en algunos estudios clínicos en general durante los primeros 90 días de tratamiento. En forma ocasional se observó encefalopatía hipertensiva y convulsiones en pacientes con IRC en tratamiento con eritropoyetina. Hubo una tendencia a presentar mayor probabilidad de eventos adversos hipertensivos en pacientes que presentaban incrementos más rápidos del hematocrito (mayor a 4 puntos porcentuales en 2 semanas).

Convulsiones: En pacientes en diálisis, hubo una mayor incidencia de convulsiones durante los primeros 90 días de la terapia (2,5% de los pacientes). Debido al riesgo potencial de aumento de las convulsiones en los primeros 90 días de terapia, la presión arterial y la presencia de síntomas premonitorios deberán controlarse de cerca. Se deberá advertir a los pacientes que eviten realizar actividades potencialmente peligrosas, como por ejemplo operar maquinaria pesada durante este periodo.

Reacciones alérgicas: Se observa en general rash o urticaria, aunque poco frecuente, moderados y transitorios.

Trombosis venosa: Durante la hemodiálisis los pacientes tratados con eritropoyetina pueden requerir un aumento de la anticoagulación para evitar la aparición de eventos trombóticos.

Pacientes HIV positivos tratados con zidovudina: Se han reportado reacciones alérgicas tipo urticaria dentro de las 48 horas de exposición a la medicación. Ha habido reportes de convulsiones en el tratamiento de pacientes con HIV que recibían eritropoyetina y zidovudina. Estas reacciones parecen relacionarse con patología subyacente como meningitis o neoplasias cerebrales, no a la terapia con eritropoyetina.

Sobredosis

Las manifestaciones esperables luego de sobredosis con eritropoyetina, incluyen los síntomas y signos asociados con rápido y excesivo incremento de la hemoglobina, además de los eventos cardiovasculares mencionados anteriormente. Los pacientes expuestos a una sobredosis de eritropoyetina deben ser controlados de cerca para detectar precozmente alteraciones cardiovasculares y hematológicas. El tratamiento con eritropoyetina puede resultar en policitemia si no se controla adecuadamente y si no se realiza el ajuste de dosis necesario. Puede ser necesaria la realización de flebotomía para el tratamiento de la policitemia. Luego de la resolución del episodio agudo, el tratamiento debe ser controlado de cerca para detectar precozmente el aumento rápido de la concentración de hemoglobina. En el caso de que se observe una respuesta hematopoyética excesivamente rápida, deberá reducirse la dosis de eritropoyetina de acuerdo con las recomendaciones descriptas previamente.

Ante una eventual sobredosis concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología

Hospital de Pediatría R. Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

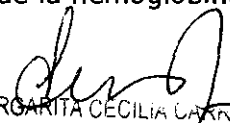
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antianémico código ATC: B03 XA01

La eritropoyetina es una hormona producida por el riñón que promueve la proliferación y maduración de progenitores eritroides. Esto se traduce en un aumento del recuento de reticulocitos, seguido por la elevación de la hemoglobina y hematocrito.


MARGARITA CECILIA CARRIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
PC GEN SA

Propiedades farmacocinéticas

Luego de la administración IV, la eritropoyetina tiene una eliminación que sigue una cinética de primer orden, siendo la vida media entre 4 y 13 horas en el adulto y en el niño con insuficiencia renal crónica (IRC). Dentro del rango de dosis terapéutico, se mantienen niveles de eritropoyetina detectables en plasma durante al menos 24 horas. Luego de la administración subcutánea de eritropoyetina a pacientes con IRC, el pico sérico se alcanza a las 5-24 horas luego de la administración y declina lentamente de allí en más.

No hubo diferencias evidentes en la vida media entre adultos fuera de diálisis con niveles de creatinina mayores de 3 mg/dl y pacientes adultos en diálisis. No parece haber diferencias en la vida media en pacientes mayores de 65 años.

En voluntarios sanos, la vida media intravenosa de eritropoyetina es aproximadamente un 20% más corta que la vida media en pacientes con IRC. La farmacocinética de eritropoyetina no se ha estudiado en pacientes infectados por HIV.

El perfil farmacocinético de eritropoyetina en niños y adolescentes parece ser similar al de los adultos. Hay datos limitados en neonatos que indican que el volumen de distribución es entre 1,5 y 2 veces mayor en prematuros que en adultos sanos y la depuración es hasta 3 veces mayor en estos pacientes.

Al comienzo de la acción hay un incremento del recuento de reticulocitos (efecto inicial) dentro de los 7 a 10 días posteriores a la administración. Generalmente en 2 a 6 semanas ocurren aumentos en el recuento de glóbulos rojos, hematocrito y hemoglobina, clínicamente significativos. La velocidad y el grado de respuesta son dependientes de la dosis y de la disponibilidad de hierro de los depósitos.

DATOS FARMACEUTICOS**Período de validez**

24 meses a 2-8 °C

Estabilidad y conservación

ALFA ERYGEN® solución inyectable en frasco ampolla debe conservarse refrigerado, entre 2°C y 8°C. No congelar. No agitar. Este medicamento sólo puede utilizarse hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.


Presentación

Frasco ampolla de vidrio tipo I, de 2 ml de capacidad que contiene 1 ml de solución. ALFA ERYGEN® se presenta en un envase con 1 un frasco ampolla de 1 ml de solución.

Los frascos ampolla son de un solo uso.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución inyectable en frasco ampolla está lista para su uso. Para un solo uso. Sólo deben utilizarse soluciones transparentes, sin partículas y sin signos visibles de deterioro.


MARGARITA CECILIA CARRILLO
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
APDDERADA
PC GEN SA

150

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Utilícese sólo por indicación y bajo la supervisión médica.

No repita el medicamento sin indicación médica.

No utilice este medicamento si observa signos de deterioro.

No utilice éste, ni cualquier otro medicamento en fecha posterior a la de su vencimiento.

Especialidad Medicinal Autorizada Por El Ministerio De Salud De La Nación

Certificado N°: 51643

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No se lo recomiende a otras personas.

Última revisión autorizada: Octubre 2010

PC GEN S.A

Dirección: Ruiz Huidobro 2762/64, CP: C1429DNT, C.A.B.A.

Directora técnica: Farmacéutica Margarita Mercedes Cecilia Carril.

Elaboración: M.R. PHARMA S.A.- Estados Unidos 5105, CP: B1667JHM, Malvinas Argentinas, Pcia. Buenos Aires.


MARGARITA CECILIA CARRIL
FARMACEUTICA
DIRECTORA TÉCNICA
APODERADA
PC GEN SA