



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-7068-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 12 de Julio de 2018

Referencia: 1-0047-0000-000669-18-1

VISTO el Expediente N° 1-47-0000-669-18-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GEMABIOTECH S.A. solicita la autorización de nuevo prospecto para la especialidad medicinal denominada HEMASTIM®, nombre genérico: ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 56.832.

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

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

Que de fojas 79 obran el Informe Técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, respectivamente.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Autorízase a la firma GEMABIOTECH S.A. el nuevo prospecto presentados para la especialidad medicinal denominada HEMASTIM®, nombre genérico: ERITROPOYETINA RECOMBINANTE HUMANA, forma farmacéutica: SOLUCIÓN INYECTABLE, autorizado por el certificado N° 56.832.

ARTÍCULO 2º. - Acéptese el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2018-26011485-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3º. - Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexos; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-47-0000-669-18-1

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.07.12 09:52:44 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Ledc
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.07.12 09:52:47 -0300

Hemastim

Eritropoyetina

Recombinante Humana

2.000 UI/4.000 UI/10.000 UI
Solución inyectable en jeringas prellenadas

venta bajo receta archivada
INDUSTRIA ARGENTINA

Presentación	2.000 UI	4.000 UI	10.000 UI
Eritropoyetina	2.000 UI	4.000 UI	10.000 UI
Cloruro de sodio	5,8 mg	5,8 mg	5,8 mg
Citrato de sodio dihidrato(*)	6,6 mg	6,6 mg	6,6 mg
Albúmina humana	2,5 mg	2,5 mg	2,5 mg
Acido cítrico monohidrato(*)	0,066 mg	0,066 mg	0,066 mg
Agua para inyectables c.s.p	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml

(*) o su equivalente en las mismas sales con un grado determinado de hidratación.

FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones terapéuticas

HEMASTIM es un producto de biotecnología recombinante indicado como estimulador de la división y diferenciación de los progenitores eritroides en:

- Tratamiento de la anemia en los pacientes con falla renal crónica.
- Tratamiento de la anemia en los pacientes infectados con el virus HIV y tratados con zidovudina.
- Tratamiento de la anemia en pacientes con cáncer en quimioterapia.
- Reducción de la transfusión sanguínea alogénica en pacientes quirúrgicos.

Posología y forma de administración

• Pacientes con insuficiencia renal crónica

Las dosis de inicio de eritropoyetina se encuentran dentro del rango de 50-100 UI/kg tres veces por semana, para adultos. La dosis recomendada en niños con IRC en diálisis es de 50 UI/kg tres veces por semana para alcanzar y mantener niveles de hemoglobina entre 10-12 g/dl. 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 periodo 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 periodo 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, si la respuesta mejora se aconseja ajustar las dosis o discontinuar la terapia con eritropoyetina en caso de no 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 %.

IF-2018-26011485-APN-DE#ANMAT

Farm. Mónica Bustos
M.N. 16.250
Infectora Técnica - Acreditada
Genabiotec S.A.U.

y la ferritina de al menos 100 ng/ml. En general todos los pacientes requerirán suplementación de hierro para aumentar o mantener la saturación de transferrina, lo que sustentará 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 esta descienda, en este momento la dosis deberá reanudarse un 25% más baja que la utilizada anteriormente. Si la hemoglobina aumenta más de 1g/dl en un periodo de 2 semanas se deberá disminuir la dosis un 25%. Si el aumento de la hemoglobina es menor a 1g/dl en un periodo 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 dos veces por semana), respectivamente, para alcanzar el rango deseado de hematocrito de entre 30 % y 36 %.

Si el hematocrito permanece bajo o 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. En pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis la dosis de mantenimiento deberá individualizarse.

Para los pacientes que no están en diálisis la 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 10-12 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 tratados con zidovudina

Antes de comenzar la terapia con eritropoyetina, se recomienda determinar los niveles endógenos de eritropoyetina sérica antes de realizar las transfusiones. 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 los 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 eritropoyetina sérica de ≤ 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 por 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 en 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 y la presencia de infecciones concomitantes o episodios de

IF-2018-26011485-APN-DECS-9#ANMAT

Farm. Mónica Bustos
M.N. 15.259
Directora Técnica - Apoderada
Gemabiotech S.A.U.

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 de eritropoyetina sérica elevados (ejemplo > 200 mUI/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 deseado y evitar transfusiones.

Dosis de inicio

La dosis de inicio recomendada es de 150 UI/kg SC 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 subcutánea 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 periodo 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.

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 periodo 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 se 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 empleo

Aumento de la mortalidad, eventos cardiovasculares y trombóticos serios

Los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC), presentan mayor riesgo de padecer eventos cardiovasculares (CV) serios y muerte con la administración de agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) cuando los niveles deseados para la hemo-globina son altos. Los pacientes con IRC y con una respuesta insuficiente a la terapia con los AEE pueden enfrentarse a mayor riesgo de eventos CV 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, stroke, falla cardíaca congestiva y trombosis del acceso vascular. El aumento de la hemoglobina > 1 g/dl en un período de 2 semanas puede contribuir al incremento de este riesgo. Se recomienda 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 AEE resultaron en disminución en el control locorregional, sobrevida libre de progresión y 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 enfermedades hematológicas y en pacientes con cáncer de pulmón y/u otros cánceres diferentes que no se encontraban en tratamiento con quimioterapia o radioterapia. El nivel de hemoglobina que se buscó alcanzar en estos estudios fue entre 12 y 15.5 g/dl.

Aplasia pura de células rojas

Se han reportado casos en la literatura de aplasia de células rojas 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

HEMASTIM 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 screening 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 que no parece haber 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. La encefalopatía hipertensiva y las convulsiones pueden observarse en pacientes con IRC en tratamiento con eritropoyetina. Es importante lograr la colaboración del paciente en este aspecto, controlando la dieta y la adhesión al tratamiento medicamentosos antihipertensivo. Si la presión arterial es difícil de controlar, puede considerarse la reducción de los niveles de hemoglobina descendiendo o suspendiendo la dosis de eritropoyetina, sabiendo que puede no observarse un descenso significativo de los niveles de hemoglobina por varias semanas.

Se recomienda que la dosis de eritropoyetina se descienda si el ascenso de la hemoglobina es 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 los pacientes con IRC en hemodiálisis con evidencia clínica de enfermedad isquémica cardíaca o insuficiencia cardíaca congestiva, la dosis de eritropoyetina debe ser ajustada cuidadosamente para

IF-2018-760440-SSA PA/18

M.N. 46554
 Directora Técnica Apoyada
 Gemabiotech S.A.U.

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 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 manejar u operar maquinaria pesada durante este período de tiempo. A pesar de que no hay una relación cierta entre las convulsiones y el aumento de la hemoglobina, se recomienda que la dosis de eritropoyetina se disminuya si el aumento de hemoglobina excede 1 g/dl en un período de 2 semanas.

- **Eventos tromبóticos:** Durante la hemodiálisis, los pacientes en tratamiento con eritropoyetina pueden requerir aumento de la anticoagulación con heparina para evitar la trombosis del riñón artificial. Se han reportado otros eventos tromбóticos (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio) en estudios clínicos con una tasa anual menor a 0,04 evento por paciente por 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 tromбóticos incluyendo trombosis del acceso vascular, aumentó significativamente en adultos con enfermedad cardíaca isquémica o falla cardíaca congestiva en tratamiento con eritropoyetina, cuando el hematocrito target era el normal (42 %), comparado con el hematocrito target de 30 %. Los pacientes con enfermedad cardiovascular pre existente deben ser controlados de cerca.

Reacciones cutáneas graves

Se han observado reacciones adversas cutáneas graves (RACG), como síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y necrosis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser potencialmente mortales o mortales, con la administración de epoetinas. En el momento de la prescripción, se debe informar a los pacientes de los signos y síntomas y vigilarlos estrechamente por si aparecen reacciones cutáneas. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe discontinuar Hemastim inmediatamente y considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha presentado una reacción cutánea grave como SSJ o NET debido al uso de Hemastim, el tratamiento con Hemastim no debe reanudarse nunca más en ese paciente.

Pacientes infectados con HIV, tratados con Zidovudina

Contrariamente a la situación de los pacientes con IRC tratados con eritropoyetina, el tratamiento no se ha asociado a exacerbación de hipertensión, convulsiones o eventos tromбóticos en pacientes infectados por el virus HIV. 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 transitorio, pero no se reportó ninguna reacción alérgica o anafiláctica. La seguridad y eficacia de eritropoyetina no se ha establecido en pacientes con historia conocida de enfermedades hematológicas subyacentes con anemia, 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 disminuirse 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 falla 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 falla renal crónica debe controlarse 2 veces por semana en los

IF-2018-2601148 en los

Farm. NÚMERO DE REG. #ANMAT

Dir. Gen. Ins. de Acc. a la Salud

pacientes tratados con zidovudina infectados con el virus del HIV, 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.

- Falta o pérdida de respuesta: 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 células rojas (APCR): en ausencia de otra etiología, el paciente debe ser evaluado en busca de APCR 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 saturación de transferrina normal, se debe presumiblemente a la imposibilidad de movilizar los depósitos de hierro lo suficientemente rápido como para mantener la eritropoyetina aumentada. La saturación de transferrina debe ser al menos de 20 % y la ferritina de al menos 100 ng/ml.

Antes y durante la terapia con eritropoyetina deberá evaluarse el estatus férrico del paciente con determinación de la saturación de transferrina y ferritina sérica (hierro sérico dividido por la capacidad de unión al mismo). 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 y otras formas de interacción

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 adicional.

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

Suplementación 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.

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: HEMASTIM 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 unidades/kg en forma subcutánea e intravenosa, una

IF-2616-26011485-APN-DECOBR#ANMAT

Farm. Mónica De los Ríos

M.N. 76.269

Directora Técnica Apoderada

Gemabiotec S.A.U.

vez a tres por semana. Fueron observados los aumentos en los niveles de hemoglobina y en el recuento de reticulocitos, y la 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 buscado.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas

Se deberá advertir a los pacientes en diálisis que eviten realizar actividades potencialmente peligrosas, como por ejemplo conducir u 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. Se han reportado anticuerpos neutralizantes, asociados con APCR o anemia severa (con o sin citopenias) en pacientes bajo tratamiento con eritropoyetina.

(En los reportes, el desarrollo de dichos anticuerpos fue 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 falla renal crónica: El análisis de los estudios indica que la eritropoyetina es en general bien tolerada. Los efectos adversos reportados son frecuentemente secundarios a la falla renal crónica 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.

- **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 conducir u operar maquinaria pesada durante este periodo.

- **Reacciones alérgicas:** Se puede observar rash o urticaria, aunque estos síntomas son poco frecuentes, moderados y transitorios.

- **Trombosis venosa o de la FAV:** 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, y no a la terapia con eritropoyetina.

Sobredosis

Las manifestaciones esperables luego de sobredosis con eritropoyetina incluyen los síntomas y signos asociados a 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 hematopoiética 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

En Argentina: Hospital A. Posadas: 0-800-333-0160

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

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

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.

Propiedades farmacocinéticas

Luego de la administración IV, la eritropoyetina tiene una eliminación que sigue una cinética de primer orden, siendo la vida media ($t_{1/2}$) 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, la concentración sérica máxima (C_{max}) se alcanza en 5-24 horas luego de la administración y declina lentamente de allí en más.

No hubo diferencias aparentes 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 el clearance 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 FARMACÉUTICOS

Período de validez

24 meses a 2-8 °C

Precauciones especiales de conservación

Este medicamento sólo puede utilizarse hasta la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Estabilidad y conservación

HEMASTIM solución inyectable en jeringas prellenadas debe conservarse refrigerado, entre 2°C y 8°C. No congelar. No agitar.

Presentación

Jeringa de vidrio tipo I, de 1,5 ml de capacidad que contiene 1 ml de solución.

HEMASTIM se presenta en un envase con 1, 6 ó 25 jeringas de acuerdo a la presentación.

IF-2018-2601-1-Mónica Bustos
Pat. 18.01.01.02.000 DE CORDOBA
M. N. 18.01.01.02.000 DE CORDOBA
Directora Técnica - Apod. BR#ANMAT
Gemablotech S.A.U.

Original

27

Podrían comercializarse sólo algunas presentaciones de las propuestas.
Las jeringas prellenadas son de un solo uso.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

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

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°: 56.832

Puede informar los eventos adversos a GEMABIOTECH S.A.U.:

Llamando en forma gratuita al 0-800-888-0009 o enviando un mail a la unidad de Farmacovigilancia:
farmacovigilancia@gemabiotech.com.

Puede consultar esta información en nuestra página web: www.hemastim.com.ar

GEMABIOTECH S.A.U.

Dirección: Fray Justo Samiento 2350, Olivos, Pcia de Bs. As. CP. B1636AKJ

Director Técnico. Mónica Bustos, Farmacéutica.

Elaboración: Estados Unidos 5105, Malvinas Argentinas, CP B1667JHM,
Pcia de Buenos Aires

Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual.

No se lo recomiende a otras personas.

Última revisión: enero 2018.

IF-2018-260-15-269
Farm. Mónica Bustos
Directora Técnica Autorizada
Gemabiotech S.A.U. DECBR#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2018-26011485-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 31 de Mayo de 2018

Referencia: PROSPECTO 669-18-1

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2018.05.31 16:05:04 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I

Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.05.31 16 05:08 -03'00'