

Heberitro[®] (eritropoyetina humana recombinante)

Heberitro[®] (recombinant human erythropoietin)

Información oficial y pública del Centro para el Control Estatal de Medicamentos,
Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). La Habana, Cuba.

Resumen de las características del producto

Nombre del producto: Heberitro[®] (Eritropoyetina humana recombinante)

Forma farmacéutica: Solución para inyección IV o SC.

Fortaleza: 2000 UI.

Presentación: Estuches con 25 bulbos.

Estuche múltiple que contiene 6 estuches con 25 bulbos.

Titular del registro sanitario, ciudad, país: Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología. La Habana, Cuba.

Fabricante(s) del producto terminado, ciudad(es), país(es):

1. Centro de Inmunología Molecular. La Habana, Cuba. Planta 1.

Ingrediente Farmacéutico Activo

2. Centro de Ingeniería Genética y Biotecnología, La Habana, Cuba. Planta 10.

Envase

3. Centro Nacional de Biopreparados, Bejucal, Cuba. Planta de Productos Parenterales 2

Formulación y llenado

Planta de Envase

Envase

Número de registro sanitario: B-04-081-B03.

Fecha de inscripción: 24 de mayo de 2004.

Composición: Cada bulbo contiene:

Eritropoyetina humana recombinante, tipo alfa 2000 UI
Albúmina sérica humana
Hidrógenofosfato de sodio
Dihidrogenofosfato de sodio
dihidratado Polisorbato 20

Plazo de validez: 36 meses.

Condiciones de almacenamiento: Temperatura entre 2 y 8 °C. Protéjase de la luz. No congelar, ni agitar

Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de la anemia por insuficiencia renal crónica.
- Tratamiento de la anemia de pacientes con SIDA en régimen terapéutico con zidovudina.
- Tratamiento de pacientes oncológicos y otras enfermedades crónicas que cursan con cuadros de anemia.
- Tratamiento de la anemia en pacientes post-quirúrgicos.
- En otras anemias refractarias, el tratamiento con Heberitro® ha demostrado ser eficaz.

Contraindicaciones

- Pacientes que padecen de hipertensión arterial no controlada.
- Pacientes que presenten hipersensibilidad o productos derivados de células de mamíferos.
- Pacientes que presenten hipersensibilidad a la albúmina humana u otros componentes de la formulación.
- Pacientes con eritroleucemia.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Precauciones

General: la administración parenteral de productos biológicos debe ser cuidadosa y se deben tomar las medidas necesarias en caso de alergia o de reacción inesperada. En los ensayos clínicos se han observado ocasionalmente *rash* cutáneos, sin embargo, no se reporta reacción alérgica sistémica o anafilaxia.

En pacientes con hipertensión arterial descompensada, enfermedades isquémicas y antecedentes de convulsiones, Heberitro® solo debe administrarse con extrema precaución y bajo control clínico.

Se ha considerado prudente que la dosis de eritropoyetina sea disminuida si los niveles de hematocrito exceden 4 puntos en un periodo de dos semanas por asociación entre el incremento excesivo de los niveles de hematocrito y el incremento de la tensión arterial. Durante la hemodiálisis los pacientes tratados con eritropoyetina pueden requerir un incremento de anticoagulantes para evitar el riesgo de coagulación en el circuito extracorpóreo. No ha sido establecida la relación entre el incremento de los niveles de hematocrito y la proporción de eventos trombóticos.

Monitoreo de laboratorio: El hematocrito debe ser determinado una vez por semana hasta alcanzar el valor diana y se establezca la dosis de mantenimiento. Se harán determinaciones quincenales en caso de ser necesarias para evitar complicaciones de hiperviscosidad.

Advertencias

No se recomienda en anemias intensas que requieran de corrección inmediata del volumen globular. El rápido consumo de las reservas de hierro puede llevar a su déficit. La macrocitosis eritrocitaria aparece en pacientes con sobrecarga de hierro. Para uso en embarazo y lactancia debe tenerse especial cuidado con el fenómeno de la plétora sanguínea. Heberitro® solo debe usarse bajo prescripción facultativa.

Efectos indeseables

Heberitro® generalmente se tolera bien y las reacciones adversas no son experimentadas por todos. Los eventos adversos reportados son con frecuencia debidos a la insuficiencia

renal, no necesariamente atribuibles al uso de Heberitro[®]. Los eventos más frecuentes reportados son sensación de frío, escalofríos, dolores óseos y abdominales, cefalea, *rash* cutáneo, hipertensión arterial, trombosis de las fístulas arteriovenosas y aumento del riesgo de la coagulación en el circuito extracorpóreo, puede haber en la pre-diálisis aumento de los niveles de urea, creatinina y potasio.

Posología y modo de administración

Insuficiencia renal crónica

Dosis inicial: Para esta indicación terapéutica la dosis inicial de Heberitro[®] puede ser desde 30 hasta 100 UI/ Kg tres veces por semana, utilizando la vía de aplicación intravenosa o subcutánea.

Ajuste de la dosis: después de un periodo entre 2 y 4 semanas de tratamiento se observa el incremento de los niveles de hematocrito, entonces se realiza el ajuste de la dosis, el que no debe ser realizado más de una vez al mes si no existe indicación clínica que lo requiera. Si los niveles de hematocrito superan el 36 %, la dosis debe ser reducida no menos de un 25 %. Si después de la disminución de la dosis los niveles de hematocrito exceden el 36 %, el tratamiento con el preparado Heberitro[®] debe ser suspendido.

Si los niveles de hematocrito aumentan más de 4 puntos en un periodo de 2 semanas, la dosis debe reducirse no menos de un 25 % y los niveles de hematocrito monitoreados dos veces a la semana por un periodo entre 2 y 6 semanas antes de establecer la dosis de mantenimiento.

Si no se logra un aumento de 5 puntos en los niveles de hematocrito después de 8 semanas de tratamiento, la dosis debe incrementarse no menos de un 25 % y debe ser evaluada de nuevo después de 2-4 semanas. De no haber respuesta la dosis nuevamente deberá incrementarse después de un periodo entre 4 y 6 semanas.

Dosis de mantenimiento: esta dosis debe ser establecida individualmente para cada paciente, no obstante una dosis de 75 UI/ kg tres veces por semana resulta la dosis más efectiva y segura en pacientes en diálisis.

Pacientes infectados con VIH tratados con zidovudina

Dosis inicial: se recomienda previo a comenzar el tratamiento con Heberitro[®] realizar determinaciones de eritropoyetina (EPO) en suero. Los pacientes con cifras de EPO \geq 500 UI/mL no responderán al tratamiento. En pacientes con niveles \geq 500 UI/ mL la dosis inicial es de 100 UI/ kg 3 veces por semana, por inyección intravenosa o subcutánea, durante 8 semanas.

Incremento de la dosis: el hematocrito debe ser monitoreado semanalmente. Si la respuesta no es adecuada en términos de reducción de transfusiones o incremento del hematocrito al término del tratamiento, se repetirán nuevos ciclos aplicación del preparado (de 8 semanas), con dosis de 50-100 UI/ Kg hasta que se alcancen cifras de hematocrito no menores del 36 %. Si el hematocrito supera el 40 % el tratamiento será discontinuado.

Pacientes oncológicos bajo quimioterapia, otras enfermedades crónicas y anemias refractarias.

Dosis inicial: se recomienda iniciar con la aplicación de 150 UI/ Kg por vía subcutánea, 3 veces por semana.

Ajuste de la dosis: si la respuesta no es adecuada en términos de reducción de transfusiones o incremento del hematocrito al término del tratamiento, la dosis de Heberitro[®] debe incrementarse hasta 300 UI/ kg, 3 veces por semana. Es poco probable que el paciente responda a dosis superiores a esta. Si el hematocrito supera el 40 % el tratamiento se detendrá hasta que su valor no caiga hasta el 36 %. Si con la dosis inicial se produce un incremento muy rápido del hematocrito (ej: más de 4 % durante 2 semanas), entonces la dosis deberá reducirse. Se deberá monitorear el indicador de hematocrito semanalmente hasta que su valor se haga estable.

En pacientes oncológicos, el tiempo de tratamiento con Heberitro[®] dependerá de la frecuencia y duración de la quimioterapia establecida. Los pacientes con niveles séricos más bajos de EPO responden mejor que los que tienen niveles elevados.

Pacientes quirúrgicos

Para iniciar tratamiento con Heberitro® la hemoglobina debe encontrarse entre 10 y 13 g/dl. La dosis recomendada es de 300 UI/ kg por vía subcutánea por 10 días antes de la cirugía, en el día de la cirugía, y 4 días después de la cirugía. Una dosis alternativa es de 600 UI/ Kg en dosis semanales (21, 14 y 7 días antes de la cirugía) más una cuarta dosis en el día de la cirugía.

Para todas las indicaciones terapéuticas, previo y durante el tratamiento, deben evaluarse los niveles séricos de hierro (incluye índice de saturación de transferrina) y de ferritina. La saturación de transferrina debe ser no menor del 20 % y la ferritina no menor de 100 ng/mL. Todos los pacientes deben recibir a la misma vez una terapia adecuada con suplemento de hierro desde el comienzo hasta el final del tratamiento con el preparado Heberitro®, con el objetivo de incrementar o mantener la saturación de transferrina en niveles que soporten adecuadamente la eritropoyesis estimulada por la EPO.

Respuesta disminuida o retrasada: Aproximadamente el 95 % de los pacientes bajo tratamiento con Heberitro® responden favorablemente a las dosis antes descritas, en caso de respuesta disminuida o ausente, y antes de proceder al reajuste de las dosis, se deben descartar las posibilidades siguientes:

- Deficiencia de hierro.
- Procesos infecciosos, inflamatorios o malignos.
- Sangramiento oculto.
- Enfermedades hematológicas (talasemia, síndromes mielodisplásicos, otras anemias refractarias).
- Deficiencia de vitaminas: vitamina B12 o ácido fólico.
- Procesos hemolíticos.
- Intoxicación por aluminio.
- Osteítis fibroquística.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

No existen evidencias que indiquen que el tratamiento con Heberitro[®] altere el metabolismo de otras drogas. No debe administrarse conjuntamente con otras soluciones de medicamentos.

Uso en embarazo y lactancia

Heberitro[®] debe ser administrado durante los periodos de embarazo y lactancia solo en caso claramente necesario y si existe un balance riesgo beneficio adecuado para la madre y el feto. No se conoce si Heberitro[®] puede causar perjuicios fetales al ser administrada a mujeres embarazadas o bien si puede afectar la capacidad reproductora.

Efectos sobre la conducción de vehículos/ maquinarias

No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos de Heberitro[®] en la capacidad de conducir vehículos y utilizar maquinaria. No se espera ningún efecto, si se considera el mecanismo de acción y el conocido perfil de seguridad toxicológica de Heberitro[®].

Sobredosis

La cantidad máxima de Heberitro[®] que puede ser administrada en dosis simple o múltiple no ha sido determinada. Se han administrado dosis superiores a 1500 UI/kg.

Propiedades farmacodinámicas

Acciones farmacológicas

La eritropoyetina es una glicoproteína que estimula la división y diferenciación de la serie eritropoyética en médula ósea y se sintetiza principalmente en el tejido renal. Es una hormona que regula la masa de glóbulos rojos. Su secreción es estimulada por

disminución en la oxigenación del tejido y/o por disminución de la masa de hemáties. Heberitro[®] se encuentra formulada como una solución estéril transparente en un tampón isotónico de fosfato de sodio.

Se ha propuesto que la EPO Hum-rec es aclarada por consumo en la médula ósea. Por otra parte, existe limitada información acerca de la relación entre las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de la EPO administrada subcutáneamente. En un reporte la respuesta farmacológica estuvo en función de la dosis y el régimen de dosificación, y una administración más repetitiva fue más efectiva en estimular reticulocitos que una dosis única de la misma cantidad total. Debido a que los efectos biológicos de la EPO dependen de los mecanismos bioquímicos activados a través de la interacción con sus receptores, estos se generarán en mayor proporción incluso después que la EPO administrada haya sido totalmente aclarada del plasma.

Con parámetros farmacodinámicos como el conteo de reticulocitos y niveles de ferritina, los valores pico se han obtenido varios días después de que la EPO administrada haya retornado a los niveles basales.

Las vías de administración subcutánea e intravenosa son las más utilizadas para la EPO humana recombinante (EPO Hum-rec) y han mostrado efectividad a pesar de su gran diferencia en biodisponibilidad y perfiles farmacocinéticos.

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Después de la administración intravenosa la EPO es distribuida en un volumen comparable al volumen plasmático, y las concentraciones decaen monoexponencialmente con un tiempo de vida media ($t_{1/2}$) entre 4 y 12 horas. La vía subcutánea se caracteriza por una prolongada fase de absorción con un tiempo en que demora en alcanzar la concentración máxima ($t_{m\acute{a}x}$) que van de un rango de 2,3 a 25 horas después de la administración, aunque lo más común es encontrar valores entre 15 y 18 horas; los valores de $C_{m\acute{a}x}$ por vía subcutánea son de $\approx 5\%$ de los obtenidos después de la administración intravenosa a igual dosis en voluntarios sanos, pero los niveles plasmáticos son mantenidos un mayor periodo de tiempo debido a una más

prolongada y lenta absorción, siendo aún detectables a los 4 días después de la administración; en contraste, por la ruta intravenosa las concentraciones retornan a los niveles basales dentro de los 2 a 3 días. Se han obtenido valores de $t_{1/2}$ que en general oscilan entre las 15 y 25 horas después de la administración de EPO Hum-rec tanto en pacientes como voluntarios sanos. La biodisponibilidad de la EPO por la vía subcutánea es de un 18 % a un 49 %.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Modo de preparación.

1. No agite el contenido del bulbo, una agitación vigorosa puede desnaturalizar la glicoproteína y afectar su actividad biológica.
2. Todo producto parenteral debe ser examinado visualmente para identificar si no existe ningún producto particulado y si se conserva incoloro.
3. Utilizando técnicas asépticas proceda a colocar una aguja estéril en una jeringa de igual calidad. Elimine la cubierta de fácil apertura del bulbo que contiene Heberitro® y limpie la parte superior con un desinfectante.
4. Inserte la aguja en el bulbo y extraiga el contenido del frasco.
5. No diluya el contenido del bulbo ni lo mezcle con otras drogas.

Fecha de aprobación/ revisión del texto por el CECMED: 26 de octubre 2015.