

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Esta información destacada no incluye toda la información necesaria para utilizar PROCRIT en forma segura y efectiva. Vea la información completa de prescripción de PROCRIT.

PROCRIT® (epoetina alfa) inyectable para uso intravenoso o subcutáneo
Aprobación inicial de los EE. UU.: 1989

ADVERTENCIA: LOS AEE AUMENTAN EL RIESGO DE MUERTE, INFARTO DE MIOCARDIO, ACCIDENTE CEREBROVASCULAR, TROMBOEMBOLISMO VENOSO, TROMBOSIS DE ACCESO VASCULAR Y EVOLUCIÓN O REPARACIÓN DE TUMORES
Consulte la información completa de prescripción para ver más detalles sobre el Recuadro de advertencia.

Enfermedad renal crónica:

- En los ensayos controlados los pacientes experimentaron mayores riesgos de muerte, diferentes reacciones cardiovasculares graves y accidente cerebrovascular cuando recibieron agentes de estimulación de la eritropoyesis (AEE) para lograr un nivel de hemoglobina superior a 11 g/dl (5.1).
- Ningún ensayo ha identificado un nivel de concentración de hemoglobina, dosis de AEE o estrategia de dosificación que no aumente estos riesgos (2.2).
- Utilice la dosis de PROCRIT más baja que sea suficiente para reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos (5.1).

Cáncer:

- Los AEE acortaron la supervivencia general o aumentaron el riesgo de evolución o reparación de tumores en estudios clínicos con pacientes con cánceres de mama, pulmón no microcítico, cabeza y cuello, linfoma y cervical.
- Utilice la dosis más baja para evitar transfusiones de glóbulos rojos (2.4).
- Utilice los AEE solo para tratar la anemia por quimioterapia mielosupresora (1.3).
- Los AEE no están indicados para pacientes que reciben quimioterapia mielosupresora cuando el resultado anticipado es la cura (1.5).
- Discontinúe la administración después de terminar un tratamiento de quimioterapia (2.4).

Pericirugía:

- Debido al mayor riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) se recomienda la profilaxis de TVP (5.1).

-----CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES-----

Posología y forma de administración, pacientes con enfermedad renal crónica (2.2) 9/2017
Advertencias y precauciones, Mayor riesgo de muerte o de evolución o reparación de tumores en pacientes con cáncer (5.2) 7/2018
Advertencias y precauciones, reacciones cutáneas graves (5.8) 9/2017
Advertencias y precauciones, riesgo de reacciones adversas graves debido al conservante de alcohol bencílico (5.9) 9/2017

-----INDICACIONES Y USO-----

PROCRIT es un agente de estimulación de la eritropoyesis (AEE) indicado para lo siguiente:

- Tratamiento de la anemia debido a
 - enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes que se someten a diálisis y pacientes que no se someten a diálisis (1.1).
 - Zidovudina en pacientes infectados con VIH (1.2).
 - Los efectos de la quimioterapia mielosupresora concomitante y, una vez iniciada, se espera un mínimo de dos meses adicionales de quimioterapia planificada (1.3).
- Reducción de transfusiones de glóbulos rojos alogénicos en pacientes que se someten a una cirugía optativa, no cardíaca y no vascular (1.4).

Limitaciones de uso

No se ha demostrado que PROCRIT mejore la calidad de vida y el bienestar o disminuya el cansancio del paciente (1.5).

PROCRIT no está indicado para el uso:

- En pacientes con cáncer que reciben agentes hormonales, productos biológicos o radioterapia, a menos que también reciban quimioterapia mielosupresora concomitante (1.5).

- En pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora cuando el resultado anticipado es la cura (1.5).
- En pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora en los que la anemia puede tratarse mediante transfusión (1.5).
- En pacientes que se someterán a una cirugía y estén dispuestos a donar sangre autóloga (1.5).
- En pacientes que se someterán a cirugía vascular o cardíaca (1.5).
- Como un sustituto para las transfusiones de glóbulos rojos en pacientes que requieren corrección inmediata de la anemia (1.5).

-----POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN-----

- Evalúe el estado de hierro antes y durante el tratamiento y mantenga la saturación del hierro. Corrija o excluya otras causas de anemia antes de iniciar el tratamiento (2.1).
- En mujeres embarazadas, mujeres lactantes, recién nacidos, lactantes: Utilice solo viales de dosis única (2.1).
- Pacientes con ERC: dosis inicial: 50 a 100 unidades/kg 3 veces a la semana (adultos) y 50 unidades/kg 3 veces a la semana (pacientes pediátricos). Individualice la dosis de mantenimiento. Se recomienda la vía intravenosa para pacientes que reciben hemodiálisis (2.2).
- Pacientes en tratamiento con zidovudina debido a infección por VIH: 100 unidades/kg 3 veces a la semana (2.3).
- Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia: 40,000 unidades a la semana o 150 unidades/kg 3 veces a la semana (adultos); 600 unidades/kg por vía intravenosa a la semana (pacientes pediátricos ≥ 5 años) (2.4).
- Pacientes quirúrgicos: 300 unidades/kg por día durante 15 días o 600 unidades/kg a la semana (2.5).

-----FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES-----

- Inyección
 - 2,000 unidades/ml, 3,000 unidades/ml, 4,000 unidades/ml, 10,000 unidades/ml, y 40,000 unidades/ml en viales de dosis única (3)
 - 20,000 unidades/2 ml (10,000 unidades/ml) y 20,000 unidades/ml en viales de dosis múltiples que contienen alcohol bencílico (3)

-----CONTRAINDICACIONES-----

- Hipertensión no controlada (4)
- Aplasia eritrocitaria pura (AEP) que comienza después del tratamiento con PROCRIT u otro medicamento con proteínas eritropoyéticas (4)
- Reacciones alérgicas graves a PROCRIT (4)
- Uso de viales de dosis múltiples que contienen alcohol bencílico en recién nacidos, lactantes, mujeres embarazadas y mujeres en período de lactancia (4)

-----ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES-----

- Mayor riesgo de mortalidad, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y tromboembolismo: el uso de los AEE para lograr un nivel de hemoglobina superior a 11 g/dl aumenta el riesgo de reacciones cardiovasculares adversas graves y no se ha demostrado que ofrezca beneficio adicional (5.1 y 14.1). Se debe tener cuidado con pacientes con enfermedad cardiovascular coexistente y accidente cerebrovascular (5.1).
- Mayor riesgo de mortalidad o de evolución o reparación de tumores en pacientes con cáncer (5.2).
- Hipertensión: controlar la hipertensión antes de iniciar y durante el tratamiento con PROCRIT (5.3).
- Convulsiones: PROCRIT aumenta el riesgo de convulsiones en pacientes con ERC (5.4). Aumentar el control en estos pacientes por cambios en la frecuencia de las convulsiones o los síntomas premonitorios (5.4).
- AEP: si se desarrolla anemia grave y hay conteo bajo de reticulocitos durante el tratamiento con PROCRIT, se debe suspender PROCRIT y evaluar una posible AEP (5.6).
- Reacciones alérgicas graves: Suspense el tratamiento con PROCRIT y controle las reacciones (5.7).
- Reacciones cutáneas graves: Suspense el tratamiento con PROCRIT (5.8).

-----REACCIONES ADVERSAS-----

- Pacientes con ERC: las reacciones adversas en ≥ 5 % de los pacientes tratados con PROCRIT en estudios clínicos fueron hipertensión, artralgia, espasmo muscular, pirexia, mareos, funcionamiento incorrecto de dispositivo médico, oclusión vascular e infección del tracto respiratorio superior (6.1).
- Pacientes en tratamiento con zidovudina debido a infección por VIH: las reacciones adversas en ≥ 5 % de los pacientes tratados con PROCRIT en estudios clínicos fueron pirexia, tos, sarpullido e irritación en el lugar de la aplicación (6.1).
- Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia: las reacciones adversas en ≥ 5 % de los pacientes tratados con PROCRIT en estudios clínicos fueron náuseas, vómitos, mialgia, artralgia, estomatitis, tos, disminución de peso,

leucopenia, dolor en los huesos, sarpullido, hiperglicemia, insomnio, dolor de cabeza, depresión, disfagia, hipopotasemia y trombosis (6.1).

- Pacientes quirúrgicos: las reacciones adversas en ≥ 5 % de los pacientes tratados con PROCRIT en estudios clínicos fueron náuseas, vómitos, prurito, dolor de cabeza, dolor en el lugar de la inyección, escalofríos, trombosis venosa profunda, tos e hipertensión (6.1).

Para informar sobre REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con Janssen Products, LP al 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) o la FDA al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/medwatch.

Consulte la página 17 para ver la INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.

Revisado: 7/2018

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: LOS AEE AUMENTAN EL RIESGO DE MUERTE, INFARTO DE MIOCARDIO, ACCIDENTE CEREBROVASCULAR, TROMBOEMBOLISMO VENOSO, TROMBOSIS DE ACCESO VASCULAR Y EVOLUCIÓN O REPARACIÓN DE TUMORES

1. INDICACIONES Y USO

- 1.1 Anemia debido a enfermedad renal crónica
- 1.2 Anemia debido a zidovudina en pacientes infectados con VIH
- 1.3 Anemia debido a quimioterapia en pacientes con cáncer
- 1.4 Reducción de transfusiones de glóbulos rojos alogénicos en pacientes que se someterán a una cirugía optativa, no cardíaca y no vascular
- 1.5 Limitaciones de uso

2. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Información importante de posología
- 2.2 Pacientes con enfermedad renal crónica
- 2.3 Pacientes tratados con zidovudina con infección de VIH
- 2.4 Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia
- 2.5 Pacientes quirúrgicos
- 2.6 Preparación y administración

3. FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4. CONTRAINDICACIONES

5. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Mayor riesgo de mortalidad, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y tromboembolismo
- 5.2 Mayor riesgo de mortalidad o de evolución o reparación de tumores en pacientes con cáncer
- 5.3 Hipertensión
- 5.4 Convulsiones
- 5.5 Falta o pérdida de respuesta de hemoglobina contra PROCIT
- 5.6 Aplasia pura de glóbulos rojos
- 5.7 Reacciones alérgicas graves
- 5.8 Reacciones cutáneas graves
- 5.9 Advertencias y precauciones, riesgo de reacciones adversas graves debido al conservante de alcohol bencílico
- 5.10 Riesgo de enfermedades infecciosas debido al contenido de albúmina (humana)

- 5.11 Control de diálisis

6. REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización
- 6.3 Inmunogenicidad

8. USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico

10. SOBREDOSIS

11. DESCRIPCIÓN

12. FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13. TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

14. ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Pacientes con enfermedad renal crónica
- 14.2 Pacientes tratados con zidovudina con infección de VIH
- 14.3 Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia
- 14.4 Pacientes quirúrgicos

16. PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17. INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

*No se mencionan las secciones o subsecciones omitidas de la información completa de prescripción.

INFORMACIÓN COMPLETA DE PRESCRIPCIÓN

ADVERTENCIA: LOS AEE AUMENTAN EL RIESGO DE MUERTE, INFARTO DE MIOCARDIO, ACCIDENTE CEREBROVASCULAR, TROMBOEMBOLISMO VENOSO, TROMBOSIS DE ACCESO VASCULAR Y EVOLUCIÓN O REPARACIÓN DE TUMORES

Enfermedad renal crónica:

- En los ensayos controlados los pacientes experimentaron mayores riesgos de muerte, diferentes reacciones cardiovasculares graves y accidente cerebrovascular cuando recibieron agentes de estimulación de la eritropoyesis (AEE) para lograr un nivel de hemoglobina superior a 11 g/dl [*consulte la sección Advertencias y precauciones (5.1)*].
- Ningún ensayo ha identificado un nivel de concentración de hemoglobina, dosis de AEE o estrategia de dosificación que no aumente estos riesgos [*consulte la sección Posología y forma de administración (2.2)*].
- Utilice la dosis de PROCRIT más baja que sea suficiente para reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos [*consulte la sección Advertencias y precauciones (5.1)*].

Cáncer:

- Los AEE acortaron la supervivencia general o aumentaron el riesgo de evolución o reaparición de tumores en estudios clínicos de pacientes con cánceres de mama, pulmón no microcítico, cabeza y cuello, linfoma y cervical [*consulte la sección Advertencias y precauciones (5.2)*].
- Para reducir estos riesgos, como también el riesgo de reacciones tromboembólicas y cardiovasculares graves, use la dosis más baja necesaria para evitar transfusiones de glóbulos rojos [*consulte la sección Posología y forma de administración (2.4)*].
- Use los AEE solo para tratar la anemia por quimioterapia mielosupresora [*consulte la sección Indicaciones y uso (1.3)*].
- Los AEE no están indicados para pacientes que reciben quimioterapia mielosupresora cuando el resultado anticipado es la cura [*consulte la sección Indicaciones y uso (1.5)*].
- Discontinúe la administración después de terminar un tratamiento de quimioterapia [*consulte la sección Posología y forma de administración (2.4)*].

Pericirugía:

- Debido al mayor riesgo de trombosis venosa profunda (TVP), se recomienda la profilaxis de TVP [*consulte la sección Posología y forma de administración (2.5), Advertencias y precauciones (5.1)*].

1. INDICACIONES Y USO

1.1 Anemia debido a enfermedad renal crónica

PROCRIT está indicado para el tratamiento de anemia debido a enfermedad renal crónica (ERC), incluso en pacientes que reciben diálisis y pacientes que no reciben diálisis, para disminuir la necesidad de transfusión de glóbulos rojos.

1.2 Anemia debido a zidovudina en pacientes infectados con VIH

PROCRIT está indicado para el tratamiento de anemia debido a zidovudina administrada a ≤ 4200 mg por semana en pacientes infectados con VIH con niveles de eritropoyetina endógena en suero de ≤ 500 miliunidades/ml.

1.3 Anemia debido a quimioterapia en pacientes con cáncer

PROCRIT está indicado para el tratamiento de anemia en pacientes con tumores malignos no mieloides cuando esta se deba al efecto de la quimioterapia mielosupresora concomitante y, al inicio, se ha planificado un mínimo de dos meses adicionales de quimioterapia.

1.4 Reducción de transfusiones de glóbulos rojos alogénicos en pacientes que se someterán a una cirugía optativa, no cardíaca y no vascular

PROCRIT está indicado para reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos alogénicos en pacientes con hemoglobina perioperatoria de >10 a ≤ 13 g/dl en alto riesgo de pérdida de sangre perioperatoria por cirugía optativa, no cardíaca y no vascular. PROCRIT no está indicado para pacientes que estén dispuestos a donar sangre autóloga antes de una operación.

1.5 Limitaciones de uso

No se ha demostrado que PROCRIT mejore la calidad de vida y el bienestar o disminuya el cansancio del paciente.

PROCRIT no está indicado para el uso:

- En pacientes con cáncer que reciben agentes hormonales, productos biológicos o radioterapia, a menos que también reciban quimioterapia mielosupresora concomitante.
- En pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora cuando el resultado anticipado es la cura.
- En pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora en los que la anemia puede tratarse mediante transfusión.
- En pacientes que se someterán a una cirugía y estén dispuestos a donar sangre autóloga.
- En pacientes que se someterán a una cirugía cardíaca o vascular.
- Como un sustituto para las transfusiones de glóbulos rojos en pacientes que requieren corrección inmediata de la anemia.

2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

2.1 Información importante de posología

Evaluación de reservas de hierro y factores nutricionales

Evalúe el estado de hierro en todos los pacientes antes y durante el tratamiento. Administre terapia de hierro complementaria cuando la ferritina en suero sea inferior a 100 mcg/l o la saturación de transferrina en suero sea inferior al 20 %. La mayoría de los pacientes con ERC requerirán complemento de hierro durante el tratamiento de la terapia de AEE.

Control de la respuesta a la terapia

Corrija o excluya otras causas de la anemia (p. ej., deficiencia de vitaminas, afecciones inflamatorias crónicas o metabólicas, hemorragias, etc.) antes de iniciar PROCRIT. Luego del inicio de la terapia y después de cada ajuste de la dosis, controle la hemoglobina semanalmente hasta que esté estable y sea suficiente para reducir la necesidad de transfusión de glóbulos rojos.

Selección de formulación

En mujeres embarazadas, mujeres que están amamantando, recién nacidos y lactantes, se utilizan únicamente viales de dosis única (la formulación sin alcohol bencílico) [*consulte las secciones Contraindicaciones (4) y Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.2, y 8.4)*].

2.2 Pacientes con enfermedad renal crónica

En los ensayos controlados los pacientes experimentaron mayores riesgos de muerte, diferentes reacciones cardiovasculares graves y accidente cerebrovascular cuando recibieron agentes de estimulación de la eritropoyesis (AEE) para lograr un nivel de hemoglobina superior a 11 g/dl. Ningún ensayo ha identificado un nivel de concentración de hemoglobina, dosis de AEE o estrategia de dosificación que no aumente estos riesgos.

Individualice la dosificación y use la dosis más baja de PROCRIT que sea suficiente para reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]. Los médicos y pacientes deben sopesar los posibles beneficios de reducir las transfusiones con el mayor riesgo de muerte y otros reacciones adversas cardiovasculares graves [*consulte el Recuadro de advertencia y Estudios clínicos (14)*].

Para todos los pacientes con ERC:

Al iniciar o ajustar la terapia, controle los niveles de hemoglobina al menos una vez a la semana hasta que estén estabilizados y luego, al menos una vez al mes. Cuando ajuste la terapia, tenga en cuenta un aumento en la hemoglobina, el índice de disminución, la respuesta a los AEE y la variabilidad de la hemoglobina. Una única oscilación en el valor de la hemoglobina podría no requerir un cambio en la dosis.

- No aumente la dosis con mayor frecuencia que una vez cada 4 semanas. Se pueden realizar disminuciones en la dosis con mayor frecuencia. Evite ajustes frecuentes de la dosis.
- Si la hemoglobina aumenta rápido (p ej., más de 1 g/dl en un período de 2 semanas), reduzca la dosis de PROCRIT un 25 % o más, según sea necesario para disminuir las respuestas rápidas.
- En pacientes que no respondan adecuadamente, si la hemoglobina no ha aumentado más de 1 g/dl después de 4 semanas de terapia, incremente la dosis un 25 %.
- En pacientes que no respondan adecuadamente durante un período de aumento de 12 semanas, es poco probable que incrementar más la dosis de PROCRIT mejore la respuesta y podrían aumentar los riesgos. Use la dosis más baja para mantener un nivel de hemoglobina suficiente y reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos. Evalúe otras causas de la anemia. Interrumpa el tratamiento con PROCRIT si no mejora la respuesta.

En pacientes adultos con ERC que reciben diálisis:

- Inicie el tratamiento con PROCRIT cuando el nivel de hemoglobina sea inferior a 10 g/dl.
- Si el nivel de hemoglobina se acerca o supera los 11 g/dl, reduzca o suspenda la dosis de PROCRIT.
- La dosis inicial recomendada para pacientes adultos es de 50 a 100 unidades/kg 3 veces a la semana por vía intravenosa o subcutánea. La vía intravenosa se recomienda para pacientes que reciben hemodiálisis.

En pacientes adultos con ERC que no reciben diálisis:

- Considere iniciar el tratamiento con PROCRIT solo cuando el nivel de hemoglobina sea inferior a 10 g/dl y se apliquen las siguientes consideraciones:
 - La tasa de disminución de hemoglobina indica la probabilidad de necesitar una transfusión de glóbulos rojos y,
 - reducir el riesgo de aloinmunización u otros riesgos relacionados con la transfusión de glóbulos rojos es el objetivo.
- Si el nivel de hemoglobina supera los 10 g/dl, disminuya o suspenda la dosis de PROCRIT y use la dosis más baja de PROCRIT suficiente para reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos.
- La dosis inicial recomendada para pacientes adultos es de 50 a 100 unidades/kg 3 veces a la semana por vía intravenosa o subcutánea.

Para los pacientes pediátricos con ERC:

- Inicie el tratamiento con PROCRIT solamente cuando el nivel de hemoglobina sea inferior a 10 g/dl.
- Si el nivel de hemoglobina se acerca o supera los 12 g/dl, reduzca o suspenda la dosis de PROCRIT.
- La dosis inicial recomendada para pacientes pediátricos (de 1 mes de edad o mayores) es de 50 unidades/kg 3 veces a la semana por vía intravenosa o subcutánea.

Los médicos deben consultar las *Advertencias* y *precauciones* (5.1 y 5.2) cuando se trate de pacientes que padecen enfermedad renal crónica y cáncer.

2.3 Pacientes tratados con zidovudina con infección de VIH

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada en adultos es de 100 unidades/kg por inyección intravenosa o subcutánea 3 veces a la semana.

Ajuste de la dosis

- Si la hemoglobina no aumenta después de las 8 semanas de terapia, incremente la dosis de PROCRIT aproximadamente de 50 a 100 unidades/kg a intervalos de 4 a 8 semanas hasta que la hemoglobina alcance el nivel necesario para evitar las transfusiones de glóbulos rojos o 300 unidades/kg.
- Suspenda PROCRIT si la hemoglobina supera los 12 g/dl. Reanude la terapia con una dosis un 25 % inferior a la dosis anterior cuando la hemoglobina disminuya a menos de 11 g/dl.

Discontinúe PROCRIT si no se logra un aumento en hemoglobina con una dosis de 300 unidades/kg durante 8 semanas.

2.4 Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia

Inicie PROCRIT en pacientes que reciban quimioterapia por cáncer solo si la hemoglobina es inferior a 10 g/dl y si existe un mínimo de dos meses adicionales de la quimioterapia planificada.

Use la dosis más baja de PROCRIT necesaria para evitar transfusiones de glóbulos rojos.

Dosis inicial recomendada

Adultos:

- 150 unidades/kg por vía subcutánea 3 veces a la semana hasta que se complete un tratamiento de quimioterapia; o
- 40 000 unidades por vía subcutánea a la semana hasta que se complete un tratamiento de quimioterapia.

Pacientes pediátricos (de 5 a 18 años):

- 600 unidades/kg por vía intravenosa a la semana hasta que se complete un tratamiento de quimioterapia.

Reducción en la dosis

Reduzca la dosis en un 25 % si:

- La hemoglobina aumenta más de 1 g/dl en un período de 2 semanas
- La hemoglobina alcanza un nivel necesario para evitar las transfusiones de hematíes.

Suspenda la dosis si la hemoglobina supera el nivel necesario para evitar las transfusiones de hematíes. Reinicie con una dosis un 25 % inferior a la dosis anterior cuando la hemoglobina se acerque al nivel en que puedan ser necesarias transfusiones de glóbulos rojos.

Aumento de la dosis

Después de las 4 semanas iniciales de terapia con PROCRIT, si la hemoglobina aumenta menos del 1 g/dl y permanece por debajo de 10 g/dl, incremente la dosis:

- 300 unidades/kg tres veces por semana en adultos o
- 60 000 unidades por semana en adultos
- 900 unidades/kg (máximo de 60 000 unidades) por semana en pacientes pediátricos

Después de 8 semanas de terapia, si no hubiera respuesta según lo calculado por los niveles de hemoglobina o si aún fueran necesarias transfusiones de glóbulos rojos, discontinúe PROCRIT.

2.5 Pacientes quirúrgicos

Los regímenes de PROCRIT recomendados son:

- 300 unidades/kg por día por vía subcutánea durante un total de 15 días: administradas a diario durante 10 días antes de la cirugía, el día de la cirugía y durante 4 días luego de la cirugía.
- 600 unidades/kg por vía subcutánea en 4 dosis administradas 21, 14 y 7 días antes de la cirugía y el día de la cirugía.

Se recomienda la profilaxis de trombosis venosa profunda durante la terapia con PROCRIT [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*].

2.6 Preparación y administración

- No lo agite. No use PROCRIT si fue agitado o estuvo congelado.

- Proteja las ampollas de la luz.
- Los productos de medicamentos parenterales se deben examinar visualmente para detectar la presencia de partículas y decoloración antes de la administración. No use ninguna ampolla que presente partículas o decoloración.
- Deseche las partes no usadas de PROCRT en ampollas sin conservantes. No vuelva a ingresar ampollas sin conservantes.
- Almacene las partes no usadas de PROCRT en ampollas de múltiples dosis a 36 °F a 46 °F (de 2 °C a 8 °C). Deseche 21 días después de la primera aplicación.
- No diluir. No lo mezcle con otras soluciones de medicamentos, excepto según lo descrito a continuación:
El PROCRT sin conservantes de las ampollas de una sola dosis se puede agregar en una jeringa con inyección de cloruro de sodio al 0.9 % bacteriostática, USP, con alcohol bencílico al 0.9 % (solución salina bacteriostática) en una proporción de 1:1 mediante técnica aséptica en el momento de la administración. No mezcle PROCRT con solución salina bacteriostática cuando se administre a mujeres embarazadas, mujeres que están amamantando, recién nacidos y bebés [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.2, 8.4)*].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Inyección:

- 2,000 unidades/ml, 3,000 unidades/ml, 4,000 unidades/ml, 10,000 unidades/ml, y 40,000 unidades/ml de PROCRT como un líquido transparente e incoloro en viales de dosis única
- 20,000 unidades/2 ml (10,000 unidades/ml) y 20,000 unidades/ml de PROCRT como un líquido transparente e incoloro en viales de dosis múltiples (contiene alcohol bencílico)

4 CONTRAINDICACIONES

PROCRT está contraindicado en pacientes con:

- Hipertensión no controlada [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Aplasia eritrocitaria pura (AEP) que comienza después del tratamiento con PROCRT u otro medicamento con proteínas eritropoyetinas [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Reacciones alérgicas graves a PROCRT [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*]

El PROCRT de ampollas de múltiples dosis contiene alcohol bencílico y está contraindicado en:

- recién nacidos, lactantes, mujeres embarazadas y mujeres que están amamantando [*consulte Advertencias y precauciones (5.9), Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.2, 8.4)*].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Mayor riesgo de mortalidad, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y tromboembolismo

- En ensayos clínicos controlados con pacientes con ERC se compararon las concentraciones superiores de hemoglobina (13 a 14 g/dl) con concentraciones inferiores (9 a 11.3 g/dl) y PROCRT y otros AEE aumentaron el riesgo de muerte, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, trombosis de acceso vascular hemodiálisis y otros eventos tromboembólicos en los grupos de concentraciones superiores.
- El uso de los AEE para lograr un nivel de hemoglobina superior a 11 g/dl aumenta el riesgo de reacciones cardiovasculares adversas graves y no se ha demostrado que ofrezca beneficio adicional [*consulte Estudios clínicos (14.1)*]. Se debe tener cuidado con pacientes con enfermedad cardiovascular coexistente y accidente cerebrovascular [*consulte Posología y forma de administración (2.2)*]. Los pacientes con ERC y una respuesta insuficiente a la hemoglobina en la terapia con AEE pueden tener mayor riesgo de reacciones cardiovasculares y muerte que otros pacientes. Una tasa de aumento de hemoglobina superior a 1 g/dl en 2 semanas puede contribuir a estos riesgos.

- En ensayos clínicos controlados con pacientes con cáncer, PROCIT y otros AEE aumentaron los riesgos de muerte y las reacciones cardiovasculares adversas graves. Estas reacciones adversas incluyeron infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares.
- En ensayos clínicos controlados los AEE aumentaron el riesgo de muerte en pacientes con cirugía de injerto de revascularización coronaria (CABG, coronary artery bypass graft) y el riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes con procedimientos ortopédicos.

El diseño y los resultados generales de los 3 ensayos grandes que comparan concentraciones de hemoglobina superiores e inferiores se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1: Ensayos controlados aleatorios que muestran resultados cardiovasculares adversos en pacientes con ERC

	Estudio de hematocrito normal (NHS) (N=1265)	CHOIR (N=1432)	TREAT (N=4038)
Período de prueba	1993 a 1996	2003 a 2006	2004 a 2009
Población	Pacientes con ERC que reciben hemodiálisis con ICC o arteriopatía coronaria, hematocrito 30 ± 3 % en epoetina alfa	Pacientes con ERC que no reciben diálisis con hemoglobina <11 g/dl sin administrar previamente epoetina alfa	Pacientes con ERC que no reciben diálisis con diabetes tipo II, hemoglobina ≤11 g/dl
Concentración de hemoglobina; superior versus inferior (g/dl)	14.0 frente a 10.0	13.5 frente a 11.3	13.0 frente a ≥9.0
Mediana (T1, T3) Nivel de de hemoglobina logrado (g/dl)	12.6 (11.6, 13.3) frente a 10.3 (10.0, 10.7)	13.0 (12.2, 13.4) frente a 11.4 (11.1, 11.6)	12.5 (12.0, 12.8) frente a 10.6 (9.9, 11.3)
Criterio principal de valoración	Muertes por cualquier causa o infarto de miocardio no fatal	Muertes por cualquier causa, infarto de miocardio, hospitalización por ICC o accidente cerebrovascular	Muertes por cualquier causa, infarto de miocardio, isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular
Índice de riesgo o riesgos relativos (95 % CI)	1.28 (1.06 - 1.56)	1.34 (1.03 - 1.74)	1.05 (0.94 - 1.17)
Resultado adverso para el grupo de concentración superior	Muertes por cualquier causa	Muertes por cualquier causa	Accidente cerebrovascular
Índice de riesgo o riesgos relativos (95 % CI)	1.27 (1.04 - 1.54)	1.48 (0.97 - 2.27)	1.92 (1.38 - 2.68)

Pacientes con enfermedad renal crónica

Estudio de hematocrito normal (NHS, Normal Hematocrit Study): se diseñó un estudio prospectivo, abierto y aleatorio con 1265 pacientes con enfermedad renal crónica que reciben diálisis con evidencia documentada de insuficiencia cardíaca congestiva o cardiopatía isquémica para probar la hipótesis de que un hematocrito de concentración superior (Hct) tendría mejores resultados en comparación con un Hct de concentración inferior. En este estudio los pacientes fueron seleccionados aleatoriamente para el tratamiento con epoetina alfa para una

hemoglobina de mantenimiento de 14 ± 1 g/dl o 10 ± 1 g/dl. El ensayo se terminó antes con hallazgos de seguridad adversos de mayor mortalidad en el grupo de concentración de hematocrito alto. Se observó un aumento de la mortalidad (35 % versus 29 %) en pacientes seleccionados aleatoriamente para una concentración de hemoglobina de 14 g/dl en comparación con los pacientes tratados con una concentración de hemoglobina de 10 g/dl. En las muertes por cualquier causa los resultados fueron: HR=1.27; 95 % CI (1.04, 1.54); p=0.018. La incidencia de infarto de miocardio no fatal, trombosis de acceso vascular y otros eventos tromboticos también fue superior en el grupo asignado aleatoriamente a una concentración final de hemoglobina de 14 g/dl.

CHOIR: un ensayo prospectivo y aleatorio con 1432 pacientes con anemia debida a ERC que no se sometieron a diálisis y no recibieron previamente terapia con epoetina alfa fueron seleccionados de manera aleatoria para el tratamiento con epoetina alfa centrado en el mantenimiento de la concentración de hemoglobina de 13.5 g/dl o 11.3 g/dl. El ensayo se terminó antes con hallazgos de seguridad adversos. Un evento cardiovascular importante (muerte, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva) se produjo en 125 de los 715 pacientes (18 %) del grupo de hemoglobina superior en comparación con 97 de los 717 pacientes (14 %) del grupo de hemoglobina inferior (índice de riesgo [HR] 1.34, 95 % CI: 1.03, 1.74; p=0.03).

TREAT: un ensayo prospectivo, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo de 4038 pacientes con: ERC para la que no se recibe diálisis (eGFR de 20 a 60 ml/min), anemia (niveles de hemoglobina ≤ 11 g/dl) y diabetes mellitus tipo 2, los pacientes se asignaron aleatoriamente al tratamiento con darbepoetina alfa o a un placebo coincidente. Los pacientes del grupo de placebo también recibieron darbepoetina alfa cuando los niveles de hemoglobina eran inferiores a 9 g/dl. Los objetivos del ensayo eran demostrar el beneficio del tratamiento de la anemia con darbepoetina alfa en un nivel de concentración de hemoglobina de 13 g/dl comparado con un grupo de “placebo” disminuyendo la incidencia de cualquiera de los dos criterios principales de valoración: (1) una combinación del criterio de valoración cardiovascular de muerte por cualquier causa o un evento cardiovascular específico (isquemia miocárdica, ICC, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) o (2) una combinación del criterio de valoración renal de muerte por cualquier causa o evolución hasta la enfermedad renal en etapa terminal. Los riesgos generales para cada uno de los dos criterios principales de valoración (combinación cardiovascular y renal) no se redujeron con el tratamiento con darbepoetina alfa (consulte la Tabla 1), pero el riesgo de accidente cerebrovascular aumentó casi el doble en el grupo tratado con darbepoetina alfa en oposición al grupo de placebo: tasa de accidente cerebrovascular anual del 2.1 % en oposición al 1.1 %, respectivamente, HR 1.92; 95 % CI: 1.38, 2.68; p < 0.001. El riesgo relativo de accidente cerebrovascular fue especialmente alto en pacientes con accidente cerebrovascular previo: tasa de accidente cerebrovascular anual del 5.2 % en el grupo tratado con darbepoetina alfa y 1.9 % en el grupo de placebo, HR 3.07; 95 % CI: 1.44, 6.54. Además, entre los sujetos tratados con darbepoetina alfa con un antecedente de cáncer, hubo más muertes debido a cualquier causa y más muertes adjudicadas al cáncer en comparación con el grupo de control.

Pacientes con cáncer

Una incidencia en aumento de reacciones tromboembólicas, algunas graves y que ponen en riesgo la vida, se produjeron en pacientes con cáncer tratados con los AEE.

En un estudio aleatorio y controlado con placebo (estudio 2 de la Tabla 2 [consulte Advertencias y precauciones (5.2)] con 939 mujeres con cáncer de mama metastásico tratadas con quimioterapia, las pacientes recibieron epoetina alfa o placebo semanalmente durante un año. Este estudio fue diseñado para demostrar que la supervivencia era superior cuando se administraba epoetina alfa para evitar la anemia (mantener los niveles de hemoglobina entre 12 y 14 g/dl o hematocrito entre 36 % y 42 %). Este estudio finalizó antes cuando los resultados interinos demostraron una mortalidad superior a los 4 meses (8.7 % en oposición a 3.4 %) y una tasa superior de reacciones tromboticas fatales (1.1 % en oposición a 0.2 %) en los primeros 4 meses del estudio entre pacientes tratadas con epoetina alfa. Según los cálculos de Kaplan-Meier, en el momento de finalización del estudio, la supervivencia de 12 meses fue inferior en el grupo de epoetina alfa que en el grupo de placebo (70 % en oposición a 76 %; HR 1.37, 95 % CI: 1.07, 1.75; p=0.012).

Pacientes que se someterán a cirugía

Se demostró una mayor incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes que reciben epoetina alfa que se someterán a procedimientos ortopédicos quirúrgicos [consulte Reacciones adversas (6.1)]. En un estudio controlado y

aleatorio 680 pacientes adultos, que no recibieron anticoagulación profiláctica y se someterán a cirugía de la columna vertebral, recibieron 4 dosis de 600 unidades/kg de epoetina alfa (7, 14 y 21 días antes de la cirugía y el día de la cirugía) y tratamiento estándar de atención médica (n=340) o tratamiento estándar de atención médica solo (n=340). Una incidencia superior de TVP, determinada por imagen dúplex de flujo de color o por síntomas clínicos, se observó en el grupo de epoetina alfa (16 [4.7 %] pacientes) comparado con el grupo de estándar de atención médica (7 [2.1 %] pacientes). Además de los 23 pacientes con TVP incluidos en el análisis principal, 19 (2.8 %) pacientes (n=680) experimentaron 1 evento trombovascular diferente (TVE, thrombovascular event) (12 [3.5 %] en el grupo epoetina alfa y 7 [2.1 %] en el grupo de estándar de atención médica). La profilaxis de trombosis venosa profunda se recomienda ampliamente cuando los AEE se utilizan para la reducción de transfusiones de glóbulos rojos alogénicos en pacientes quirúrgicos [consulte Posología y forma de administración (2.5)].

Se observaron más casos de muertes en un estudio aleatorio y controlado con placebo de PROCIT en pacientes adultos que se sometieron a cirugía CABG (7 muertes en 126 pacientes aleatorizados con PROCIT frente a ninguna muerte entre 56 pacientes que recibieron placebo). Cuatro de estas muertes se produjeron durante el período de administración del medicamento del estudio y las 4 muertes se asociaron con los eventos trombóticos.

5.2 Mayor riesgo de mortalidad o de evolución o reaparición de tumores en pacientes con cáncer

Los AEE produjeron supervivencia sin evolución/control (PFS) loco-regional en disminución o supervivencia general (OS) (consulte la Tabla 2).

Se observaron efectos adversos sobre la PFS o la OS en estudios con pacientes que recibieron quimioterapia para el cáncer de mama (estudios 1, 2 y 4), tumor maligno linfoide (estudio 3) y cáncer de cuello de útero (estudio 5); en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado que recibieron radioterapia (estudios 6 y 7; y en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico o diferentes tumores malignos que no recibieron quimioterapia ni radioterapia (estudios 8 y 9).

Tabla 2: Estudios aleatorizados y controlados con supervivencia y/o control loco-regional en disminución

Estudio/tumor/(n)	Concentración de hemoglobina	Hemoglobina lograda (nivel mediano; Q1, Q3*)	Resultado de eficacia principal	Resultado adverso para la sección que contiene AEE
Quimioterapia				
Estudio 1 Cáncer de mama metastásico (n=2098)	≤12 g/dl [†]	11.6 g/dl 10.7, 12.1 g/dl	Supervivencia sin evolución (PFS)	Supervivencia sin evolución y supervivencia general en disminución
Estudio 2 Cáncer de mama metastásico (n=939)	12 a 14 g/dl	12.9 g/dl; 12.2, 13.3 g/dl	Supervivencia general de 12 meses	Supervivencia de 12 meses en disminución
Estudio 3 Tumor maligno linfoide (n=344)	13 a 15 g/dl (M) 13 a 14 g/dl (F)	11 g/dl; 9.8, 12.1 g/dl	Proporción de pacientes que lograron una respuesta a la hemoglobina	Supervivencia general en disminución
Estudio 4 Cáncer de mama en etapa temprana (n=733)	12.5 a 13 g/dl	13.1 g/dl; 12.5, 13.7 g/dl	Supervivencia general y sin recaída	Supervivencia general y sin recaída de 3 años en disminución
Estudio 5 Cáncer cervical (n=114)	12 a 14 g/dl	12.7 g/dl; 12.1, 13.3 g/dl	Supervivencia general y sin evolución y control loco-regional	Supervivencia general y sin evolución de 3 años en disminución y control loco-regional

Solo radioterapia				
Estudio 6 Cáncer de cabeza y cuello (n=351)	≥15 g/dl (M) ≥14 g/dl (F)	No disponible	Supervivencia sin evolución loco-regional	Supervivencia general y sin evolución loco-regional de 5 años en disminución
Estudio 7 Cáncer de cabeza y cuello (n=522)	14 a 15.5 g/dl	No disponible	Control de enfermedad loco-regional	Control de enfermedad loco-regional en disminución
Sin quimioterapia ni radioterapia				
Estudio 8 Cáncer de pulmón de células no pequeñas (n=70)	12 a 14 g/dl	No disponible	Calidad de vida	Supervivencia general en disminución
Estudio 9 Tumor maligno no mieloide (n=989)	12 a 13 g/dl	10.6 g/dl; 9.4, 11.8 g/dl	Transfusiones de glóbulos rojos	Supervivencia general en disminución

*Q1=25 percentil

Q3 = 75 percentil

†Este estudio no incluyó un objetivo de hemoglobina definido. Las dosis se ajustaron para lograr y mantener el nivel de hemoglobina más bajo suficiente para evitar la transfusión y no exceder los 12 g/dl.

Supervivencia general en disminución

El estudio 2 se describió en la sección anterior [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]. La mortalidad a los 4 meses (8.7 % versus 3.4 %) fue significativamente superior en el grupo de epoetina alfa. La causa de muerte más común atribuida por el investigador dentro de los primeros 4 meses fue la evolución de la enfermedad; 28 de 41 muertes en el grupo de epoetina alfa y 13 de 16 muertes en la sección de placebo se atribuyeron a la evolución de la enfermedad. El tiempo hasta la evolución del tumor evaluado por el investigador no fue diferente entre los 2 grupos. La supervivencia a los 12 meses fue significativamente inferior en la sección de epoetina alfa (70 % versus 76 %, HR 1.37, 95 % CI: 1.07, 1.75; p=0.012).

El estudio 3 fue un estudio aleatorio y doble ciego (darbepoetina alfa versus placebo) realizado en 344 pacientes anémicos con tumor maligno linfóide que recibieron quimioterapia. Con un seguimiento mediano de 29 meses, las tasas de mortalidad generales fueron significativamente superiores entre los pacientes aleatorizados con darbepoetina alfa en comparación con el placebo (HR 1.36, 95 % CI: 1.02, 1.82).

El estudio 8 fue un estudio multicéntrico, aleatorio y doble ciego (epoetina alfa versus placebo) donde los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico que recibieron solo radioterapia paliativa o terapia no activa fueron tratados con epoetina alfa para lograr y mantener los niveles de hemoglobina entre 12 y 14 g/dl. Luego de un análisis interino de 70 pacientes (300 pacientes acumulados planificados), se observó una diferencia significativa en supervivencia a favor de los pacientes en la sección de placebo del estudio (supervivencia intermedia de 63 frente a 129 días; HR 1.84; p=0.04).

El estudio 9 fue un estudio aleatorio y doble ciego (darbepoetina alfa versus placebo) en 989 pacientes anémicos con tumor maligno activo que no recibieron ni planificaban quimioterapia o radioterapia. No había evidencia de una reducción estadísticamente importante en proporción de pacientes que recibieron transfusiones de glóbulos rojos. La supervivencia mediana fue más corta en el grupo de tratamiento con darbepoetina alfa que en el grupo de placebo (8 meses en oposición a 10.8 meses; HR 1.30, 95 % CI: 1.07, 1.57).

Supervivencia sin evolución y supervivencia general en disminución

El estudio 1 fue un estudio multicéntrico, abierto y aleatorizado en 2,098 mujeres anémicas con cáncer de mama metastásico que recibieron quimioterapia de primera o segunda línea. Este fue un estudio de no inferioridad diseñado para descartar un aumento del riesgo del 15 % en la progresión del tumor o la muerte de epoetina alfa más atención estándar (SOC) en comparación con SOC solo. En el momento del corte de los datos clínicos, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) por evaluación del investigador de la progresión de la enfermedad fue de 7.4 meses en cada brazo (HR 1.09, IC del 95 %: 0.99, 1.20), lo que indica que no se cumplió el objetivo del estudio. Hubo más muertes por progresión de la enfermedad en el grupo de epoetina alfa más SOC (59 % frente al 56 %) y más eventos vasculares trombóticos en el grupo de epoetina alfa más SOC (3 % frente al 1 %). En el análisis final, se notificaron 1653 muertes (79.8 % de los sujetos del grupo de epoetina alfa más SOC y 77.8 % de los sujetos del grupo de SOC). La mediana de supervivencia global en el grupo de epoetina alfa más SOC fue de 17.8 meses en comparación con 18.0 meses en el grupo de SOC solo (HR 1.07, IC del 95 %: 0.97, 1.18).

El estudio 4 fue un estudio aleatorio, abierto, controlado y de diseño factorial donde se administró darbepoetina alfa para evitar la anemia en 733 mujeres que recibían tratamiento para el cáncer de mama neoadyuvante. Se realizó un análisis final después de un seguimiento mediano de aproximadamente 3 años. La tasa de supervivencia de 3 años fue inferior (86 % frente al 90 %; HR 1.42, 95 % CI: 0.93, 2.18) y la tasa de supervivencia sin recaída de 3 años fue inferior (72 % frente al 78 %; HR 1.33, 95 % CI: 0.99, 1.79) en el grupo tratado con darbepoetina alfa en comparación con el grupo de control.

El estudio 5 fue un estudio aleatorio, abierto y controlado en el que se inscribieron 114 de los 460 pacientes planificados con cáncer cervical que recibían quimioterapia y radioterapia. Los pacientes fueron seleccionados aleatoriamente para recibir epoetina alfa para mantener la hemoglobina entre 12 y 14 g/dl o ayudar a la transfusión de glóbulos rojos según fuera necesario. El estudio finalizó antes de tiempo debido a un aumento en las reacciones adversas tromboembólicas en pacientes tratados con epoetina alfa que en el grupo de control (19 % versus 9 %). Tanto la reaparición local (21 % versus 20 %) como la reaparición distante (12 % versus 7 %) fueron más frecuentes en pacientes tratados con epoetina alfa en comparación con el de control. La supervivencia sin evolución a los 3 años fue inferior en el grupo tratado con epoetina alfa en comparación con el de control (59 % versus 62 %; HR 1.06, 95 % CI: 0.58, 1.91). La supervivencia general a los 3 años fue inferior en el grupo tratado con epoetina alfa en comparación con el de control (61 % versus 71 %; HR 1.28, 95 % CI: 0.68, 2.42).

El estudio 6 fue un estudio aleatorio y controlado con placebo en 351 pacientes con cáncer de cabeza y cuello, donde se administró epoetina beta o placebo para lograr concentrados de hemoglobina ≥ 14 y ≥ 15 g/dl en mujeres y hombres, respectivamente. La supervivencia sin evolución loco-regional fue significativamente más corta en pacientes que recibieron epoetina beta (HR 1.62, 95 % CI: 1.22, 2.14; $p=0.0008$) con tiempos medianos de 406 días y 745 días en los grupos de epoetina beta y placebo, respectivamente. La supervivencia general fue significativamente más corta en pacientes que recibieron epoetina beta (HR 1.39; 95 % CI: 1.05, 1.84; $p=0.02$).

Control loco-regional en disminución

El estudio 7 fue un estudio aleatorio, abierto y controlado realizado en 522 pacientes con carcinoma primario de células escamosas de cabeza y cuello que recibieron radioterapia sola (no quimioterapia) y recibieron darbepoetina alfa para mantener los niveles de hemoglobina de 14 a 15.5 g/dl o no darbepoetina alfa. Un análisis intermedio que se llevó a cabo en 484 pacientes demostró que el control loco-regional a los 5 años fue significativamente más corto en pacientes que recibían darbepoetina alfa (RR 1.44; 95 % CI: 1.06, 1.96; $p=0.02$). La supervivencia general fue más corta en pacientes que recibieron darbepoetina alfa (RR 1.28; 95 % CI: 0.98, 1.68; $p=0.08$).

5.3 Hipertensión

PROCRIT está contraindicado en pacientes con hipertensión no controlada. Posterior al inicio y ajuste de la dosis de PROCRIT, aproximadamente un 25 % de los pacientes que reciben diálisis necesitaron que se inicie o aumente la terapia antihipertensiva. Se han referido encefalopatías hipertensivas y convulsiones en pacientes con ERC que recibieron PROCRIT.

Controle la hipertensión correctamente antes del inicio y durante el tratamiento con PROCRIT. Disminuya o suspenda PROCRIT si la presión arterial es difícil de controlar. Comunique los pacientes la importancia de cumplir con la terapia antihipertensiva y las restricciones alimenticias [*consulte Información de orientación para el paciente (17)*].

5.4 Convulsiones

PROCRIT aumenta el riesgo de que se produzcan convulsiones en pacientes con ERC. Durante los primeros meses luego del inicio de PROCRIT, controle detenidamente a los pacientes para detectar síntomas neurológicos premonitorios. Aconseje a los pacientes que se pongan en contacto con su médico en caso de un nuevo inicio de convulsiones, síntomas premonitorios o cambios en la frecuencia de las convulsiones.

5.5 Falta o pérdida de respuesta de hemoglobina contra PROCRIT

Para la falta o pérdida de respuesta de hemoglobina contra PROCRIT, inicie una búsqueda de factores causales (por ej., deficiencia de hierro, infección, inflamación, hemorragia). Si las causas típicas de falta o pérdida de respuesta de hemoglobina se excluyen, realice un examen para detectar AEP [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*]. Ante la ausencia de AEP, siga las recomendaciones sobre la dosis para la administración en pacientes con una respuesta de hemoglobina insuficiente a la terapia con PROCRIT [*consulte Posología y forma de administración (2.2)*].

5.6 Aplasia pura de glóbulos rojos

Se han referido casos de AEP y anemia grave, con o sin otras citopenias que surgen luego del desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra la eritropoyetina, en pacientes tratados con PROCRIT. Estos casos se han referido principalmente en pacientes con ERC que reciben AEE mediante administración subcutánea. También se ha informado AEP en pacientes que recibieron AEE por anemia relacionada con el tratamiento de la hepatitis C (una indicación para la que PROCRIT no se ha aprobado).

Si se desarrolla anemia grave y hay conteo bajo de reticulocitos durante el tratamiento con PROCRIT, suspenda PROCRIT y evalúe a los pacientes para detectar la presencia de anticuerpos neutralizantes contra la eritropoyetina. Llame a Janssen Products, LP al 1-800-JANSSEN (1-800-526-7736) para que se realicen ensayos de anticuerpos neutralizantes y vinculantes. Suspenda de forma permanente el uso de PROCRIT en pacientes que desarrollen AEP luego del tratamiento con PROCRIT u otros medicamentos con proteínas eritropoyetinas. No cambie la medicación de los pacientes por otros AEE.

5.7 Reacciones alérgicas graves

Se pueden producir reacciones alérgicas graves, como reacciones anafilácticas, angioedemas, broncoespasmos, sarpullidos y urticaria, con PROCRIT. Discontinúe de manera inmediata y permanente PROCRIT y administre una terapia adecuada si se produjera una reacción alérgica o anafiláctica grave.

5.8 Reacciones cutáneas graves

Se han informado casos de reacciones de formación de ampollas y exfoliación de la piel que incluyen eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson (SJS)/necrólisis epidérmica tóxica (TEN) en pacientes tratados con AEE (incluido PROCRIT) en el entorno posterior a la comercialización. Suspenda el tratamiento con PROCRIT inmediatamente si se sospecha de una reacción cutánea grave, como SJS/TEN.

5.9 Advertencias y precauciones, riesgo de reacciones adversas graves debido al conservante de alcohol bencílico

PROCRIT de viales de dosis múltiples contiene alcohol bencílico y está contraindicado para su uso en recién nacidos, bebés, mujeres embarazadas y mujeres que estén amamantando [*consulte Contraindicaciones (4)*]. Además, no mezcle PROCRIT con solución salina bacteriostática (que también contiene alcohol bencílico) al administrar PROCRIT a estas poblaciones de pacientes [*consulte Posología y forma de administración(2)*].

Pueden producirse reacciones graves y mortales, incluido el “síndrome de jadeo”, en recién nacidos y lactantes tratados con medicamentos conservados con alcohol bencílico, incluidos los viales de dosis múltiples de PROCRIT. El “síndrome de jadeo” se caracteriza por depresión del sistema nervioso central, acidosis metabólica y respiración jadeante. Existe la posibilidad de riesgos similares para los fetos y los bebés expuestos al alcohol bencílico *en el útero* o en la leche materna, respectivamente. Los viales de dosis múltiples de PROCRIT contienen 11 mg de alcohol bencílico por ml. Se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico a la que pueden producirse reacciones adversas graves [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.2, y 8.4)*].

5.10 Riesgo de enfermedades infecciosas debido al contenido de albúmina (humana)

PROCRIT contiene albúmina, un derivado de la sangre del ser humano [consulte *Descripción (11)*]. Según la evaluación de donantes efectivos y procesos de fabricación de productos, conlleva un riesgo extremadamente remoto de transmisión de enfermedades virales. El riesgo teórico de transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD, Creutzfeldt-Jakob disease) también se considera extremadamente remoto. No se han identificado casos de transmisión de enfermedades virales o CJD por albúmina.

5.11 Control de diálisis

Es posible que los pacientes requieran ajustes en las prescripciones de diálisis después del inicio de PROCRIT. Los pacientes que reciben PROCRIT pueden requerir mayor anticoagulación con heparina para evitar la coagulación del circuito extracorpóreo durante la hemodiálisis.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se tratan en mayor detalle en otras secciones de la etiqueta:

- Mayor riesgo de muerte, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y tromboembolismo [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*]
- Mayor riesgo de muerte o de evolución o reaparición de tumores en pacientes con cáncer [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*]
- Hipertensión [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*]
- Convulsiones [consulte *Advertencias y precauciones (5.4)*]
- AEP [consulte *Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Reacciones alérgicas graves [consulte *Advertencias y precauciones (5.7)*]
- Reacciones cutáneas graves [consulte *Advertencias y precauciones (5.8)*]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas en los de un medicamento no pueden compararse en forma directa con las tasas de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica clínica.

Pacientes con enfermedad renal crónica

Pacientes adultos

Tres estudios de doble ciego y controlados con placebo, que incluyeron a 244 pacientes con ERC que reciben diálisis, se utilizaron para identificar las reacciones adversas de PROCRIT. En estos estudios, la edad media de los pacientes fue de 48 años (rango: 20 a 80 años). Ciento treinta y tres (55 %) pacientes eran hombres. La distribución racial fue la siguiente: 177 (73 %) pacientes eran caucásicos, 48 (20 %) pacientes eran negros, 4 (2 %) pacientes eran asiáticos, 12 (5 %) pacientes eran de otra raza y faltó información sobre la raza de 3 (1 %) pacientes.

Dos estudios de doble ciego y controlados con placebo, que incluyeron a 210 pacientes con ERC que no reciben diálisis, se utilizaron para identificar las reacciones adversas de PROCRIT. En estos estudios, la edad media de los pacientes fue de 57 años (rango: 24 a 79 años). Ciento treinta y uno (58 %) pacientes eran hombres. La distribución racial fue la siguiente: 164 (78 %) pacientes eran caucásicos, 38 (18 %) pacientes eran negros, 3 (1 %) pacientes eran asiáticos, 3 (1 %) pacientes eran de otra raza y faltó información sobre la raza de 2 (1 %) pacientes.

Las reacciones adversas con una incidencia informada de $\geq 5\%$ en pacientes tratados con PROCRIT y que se produjeron en un $\geq 1\%$ de mayor frecuencia que en pacientes tratados con placebo se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 3: Reacciones adversas en pacientes con ERC que reciben diálisis

Reacción adversa	Pacientes tratados con PROCRIT (n=148)	Pacientes tratados con placebo (n=96)
Hipertensión	27.7 %	12.5 %
Artralgia	16.2 %	3.1 %
Espasmo muscular	7.4 %	6.3 %
Pirexia	10.1 %	8.3 %
Mareos	9.5 %	8.3 %
Funcionamiento incorrecto del dispositivo médico (coagulación del riñón artificial durante la diálisis)	8.1 %	4.2 %
Oclusión vascular (trombosis de acceso vascular)	8.1 %	2.1 %
Infección en el tracto respiratorio superior	6.8 %	5.2 %

Una reacción adversa grave adicional que se produjo en menos del 5 % de los pacientes que reciben diálisis tratados con epoetina alfa y superior al placebo fue la trombosis (2.7 % PROCRIT y 1 % placebo) [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

Las reacciones adversas con una incidencia informada de $\geq 5\%$ en pacientes tratados con PROCRIT y que se produjeron en un $\geq 1\%$ de mayor frecuencia que en pacientes tratados con placebo se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 4: Reacciones adversas en pacientes con ERC que no reciben diálisis

Reacciones adversas	Pacientes tratados con PROCRIT (n=131)	Pacientes tratados con placebo (n=79)
Hipertensión	13.7 %	10.1 %
Artralgia	12.2 %	7.6 %

Las reacciones adversas graves adicionales que se produjeron en menos del 5 % de pacientes tratados con epoetina alfa que no reciben diálisis y superior al placebo fueron eritema (0.8 % PROCRIT y 0 % placebo) e infarto de miocardio (0.8 % PROCRIT y 0 % placebo) [consulte Advertencias y Precauciones (5.1)].

Pacientes pediátricos

En pacientes pediátricos con ERC que reciben diálisis el patrón de las reacciones adversas fue similar al encontrado en adultos.

Pacientes tratados con zidovudina con infección de VIH

Un total de 297 pacientes infectados con VIH tratados con zidovudina se estudiaron en 4 estudios controlados con placebo. Un total de 144 (48 %) pacientes recibieron de manera aleatoria PROCRIT y 153 (52 %) pacientes, placebo. PROCRIT se administró en dosis entre 100 y 200 unidades/kg 3 veces a la semana de manera subcutánea hasta 12 semanas.

En los grupos de tratamiento con PROCRIT combinados se inscribió un total de 141 (98 %) hombres y 3 (2 %) mujeres entre 24 y 64 años. La distribución racial de los grupos de tratamiento con PROCRIT combinados fue la siguiente: 129 (90 %) caucásicos, 8 (6 %) negros, 1 (1 %) asiáticos y 6 (4 %) otros.

En estudios de doble ciego y controlados con placebo de 3 meses de duración donde participaron alrededor de 300 pacientes infectados con VIH tratados con zidovudina, las reacciones adversas con una incidencia de ≥ 1 % en pacientes tratados con PROCRIT fueron:

Tabla 5: Reacciones adversas en pacientes tratados con zidovudina con infección de VIH

Reacción adversa	PROCRIT (n=144)	Placebo (n=153)
Pirexia	42 %	34 %
Tos	26 %	14 %
Sarpullido	19 %	7 %
Irritación en el lugar de la aplicación	7 %	4 %
Urticaria	3 %	1 %
Congestión del tracto respiratorio	1 %	No informado
Embolia pulmonar	1 %	No informado

Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia

La información a continuación se obtuvo en el estudio C1, un estudio de 16 semanas de doble ciego y controlado con placebo, que inscribió a 344 pacientes con anemia secundaria por la quimioterapia. Se evaluó a 333 pacientes por la seguridad; 168 de 174 pacientes (97 %) recibieron PROCRIT de manera aleatoria al menos 1 dosis del medicamento del estudio y 165 de 170 pacientes (97 %) placebo recibieron al menos 1 dosis de placebo. En el grupo de tratamiento con PROCRIT de una semana se trató un total de 76 hombres (45 %) y 92 mujeres (55 %) entre 20 y 88 años. La distribución racial del grupo de tratamiento con PROCRIT fue 158 caucásicos (94 %) y 10 negros (6 %). PROCRIT se administró una vez por semana durante un promedio de 13 semanas a una dosis de 20,000 a 60,000 UI de manera subcutánea (la dosis semanal promedio fue de 49,000 UI).

Las reacciones adversas con una incidencia informada de ≥ 5 % en pacientes tratados con PROCRIT y que se produjeron en una mayor frecuencia que en pacientes tratados con placebo se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 6: Reacciones adversas en pacientes con cáncer

Reacción adversa	PROCRIT (n=168)	Placebo (n=165)
Náuseas	35 %	30 %
Vómitos	20 %	16 %
Mialgia	10 %	5 %
Artralgia	10 %	6 %
Estomatitis	10 %	8 %
Tos	9 %	7 %
Disminución de peso	9 %	5 %
Leucopenia	8 %	7 %
Dolor en los huesos	7 %	4 %
Sarpullido	7 %	5 %
Hiper glucemia	6 %	4 %
Insomnio	6 %	2 %
Dolor de cabeza	5 %	4 %
Depresión	5 %	4 %
Disfagia	5 %	2 %
Hipocalemia	5 %	3 %
Trombosis	5 %	3 %

Pacientes quirúrgicos

Se estudiaron 461 pacientes que se someterán a una cirugía ortopédica importante en un estudio controlado con placebo (S1) y un estudio de dosis comparativa (2 regímenes de dosis, S2). Un total de 358 pacientes recibieron de manera aleatoria PROCRIT y 103 (22 %) pacientes, placebo. PROCRIT se administró diariamente en una dosis de 100 a 300 UI/kg de manera subcutánea durante 15 días o en 600 UI/kg una vez por semana durante 4 semanas.

En los grupos de tratamiento con PROCRIT combinados se inscribió un total de 90 (25 %) y 268 (75 %) mujeres entre 29 y 89 años. La distribución racial de los grupos de tratamiento con PROCRIT combinados fue la siguiente: 288 (80 %) blancos, 64 (18 %) negros, 1 (<1 %) asiáticos y 5 (1 %) otros.

Las reacciones adversas con una incidencia informada de ≥ 1 % en pacientes tratados con PROCRIT y que se produjeron en una mayor frecuencia que en pacientes tratados con placebo se muestran en la siguiente tabla:

Tabla 7: Reacciones adversas en pacientes quirúrgicos

Reacción adversa	Estudio S1			Estudio S2	
	PROCRIT 300 U/kg	PROCRIT 100 U/kg	Placebo	PROCRIT 600 U/kg x 4 semanas	PROCRIT 300 U/kg x 15 días
	(n=112) ^a	(n=101) ^a	(n=103) ^a	(n=73) ^b	(n=72) ^b
Náuseas	47 %	43 %	45 %	45 %	56 %
Vómitos	21 %	12 %	14 %	19 %	28 %
Prurito	16 %	16 %	14 %	12 %	21 %
Dolor de cabeza	13 %	11 %	9 %	10 %	18 %
Dolor en el lugar de la inyección	13 %	9 %	8 %	12 %	11 %
Escalofríos	7 %	4 %	1 %	1 %	0 %
Trombosis venosa profunda	6 %	3 %	3 %	0 % ^c	0 % ^c
Tos	5 %	4 %	0 %	4 %	4 %
Hipertensión	5 %	3 %	5 %	5 %	6 %
Sarpullido	2 %	2 %	1 %	3 %	3 %
Edema	1 %	2 %	2 %	1 %	3 %

^aEl estudio incluyó a pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica tratados con PROCRIT o placebo durante 15 días.

^bEl estudio incluyó a pacientes que se sometieron a cirugía ortopédica tratados con 600 U/kg de PROCRIT semanalmente durante 4 semanas o 300 U/kg diarias durante 15 días.

^cLas TVP se determinaron mediante síntomas clínicos.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas fueron identificadas durante el uso posterior a la aprobación de PROCRIT. Debido a que estas reacciones fueron informadas de manera voluntaria en una población de tamaño desconocido, no siempre es posible realizar un cálculo confiable de su frecuencia o establecer una relación causal de la exposición al medicamento.

- Convulsiones [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*]
- AEP [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*]
- Reacciones alérgicas graves [*consulte Advertencias y precauciones (5.7)*]
- Reacciones en el lugar de la inyección, incluidos irritación y dolor
- Porfiria
- Reacciones cutáneas graves [*consulte Advertencias y precauciones (5.8)*]

6.3 Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe una probabilidad de inmunogenia. La detección de formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada en positividad de anticuerpos (lo que incluye la neutralización del anticuerpo) en un ensayo puede estar afectada por diversos factores, como por ejemplo, la metodología del ensayo, la manipulación de muestras, la sincronización de la recolección de muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos a la epoetina alfa con la incidencia de anticuerpos a otras sustancias puede inducir a error.

Los anticuerpos neutralizantes contra la epoetina alfa que producen una reacción cruzada con eritropoyetina endógena y otros AEE pueden producir AEP o anemia grave (con o sin otras citopenias) [*consulte Advertencias y precauciones (5.6)*].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de los riesgos

El PROCRIT de ampollas de múltiples dosis contiene alcohol bencílico y está contraindicado en mujeres embarazadas [*consulte Contraindicaciones (4)*]. Cuando sea necesaria la terapia con PROCRIT durante el embarazo, utilice una fórmula sin alcohol bencílico (es decir, vial de una sola dosis). No mezcle PROCRIT con solución salina bacteriostática cuando se administre a mujeres embarazadas porque contiene alcohol bencílico (*consulte Consideraciones clínicas*) [*consulte Posología y forma de administración (2.1)*].

La información limitada disponible sobre el uso de PROCRIT en mujeres embarazadas no es suficiente para determinar los riesgos de desarrollo adverso asociados al medicamento. En estudios de toxicidad del desarrollo y reproducción animal, se produjeron efectos adversos fetales, que incluyeron muerte embionaria-fetal, anomalías en el esqueleto y defectos de crecimiento, cuando las ratas preñadas recibieron epoetina alfa en dosis aproximadas a las dosis iniciales clínicas recomendadas (*consulte Datos*). Considere los beneficios y riesgos de los viales de dosis única de PROCRIT para la madre y los posibles riesgos para el feto al recetar PROCRIT a una mujer embarazada.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos significativos de nacimiento y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos de nacimiento, pérdidas u otros resultados adversos. En la población general de los EE. UU., los riesgos base estimados de mayores defectos congénitos y aborto involuntario en embarazos clínicamente reconocidos son 2 % al 4 % y 15 % al 20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas neonatales/del feto

Los viales de dosis múltiples de PROCRIT contienen alcohol bencílico. El conservante alcohol bencílico se ha asociado con reacciones adversas graves y muerte cuando se administra por vía intravenosa a recién nacidos y lactantes [*consulte Advertencias y precauciones (5.9)*, *Uso en poblaciones específicas (8.4)*]. Existe la posibilidad de riesgos similares para los fetos expuestos al alcohol bencílico *en el útero*.

Datos

Datos en seres humanos

Existen informes de mujeres embarazadas con anemia únicamente o anemia asociada con la enfermedad renal grave y otros trastornos hematológicos que recibieron PROCRIT. Se refirieron casos de restricción del crecimiento intrauterino y polihidramnios en mujeres con enfermedad renal crónica relacionados con un mayor riesgo en estos resultados adversos del embarazo. Debido a la cantidad limitada de embarazos expuestos y múltiples factores confusos (como afección materna subyacente, otros medicamentos maternos y tiempo gestacional de exposición), estos estudios e informes de casos publicados no calculan de manera confiable la frecuencia, presencia o ausencia de los resultados adversos.

Datos en animales

Cuando las ratas recibieron PROCRT en dosis de 100 unidades/kg/día durante el apareamiento y la preñez temprana (la dosis se detuvo antes de la organogénesis), hubo aumentos leves en la incidencia de pérdida del implante previo y posterior, y una disminución de los fetos vivos en presencia de toxicidad materna (extremidades rojas/pabellón auricular, toxicidad capsular esplénica focal, aumento del peso de los órganos). Este nivel de dosis animal de 100 unidades/kg/día se puede aproximar a la dosis inicial clínica recomendada, según la indicación del tratamiento. Cuando las ratas y los conejos preñados recibieron dosis intravenosas de hasta 500 mg/kg/día de PROCRT solo durante la organogénesis (de 7 a 17 días de gestación en ratas y de 6 a 18 días de gestación en conejos), no se observaron efectos teratogénicos en la cría. La cría (generación F1) de las ratas tratadas se observó luego del parto; las ratas de la generación F1 alcanzaron una madurez y se aparearon; no se evidenciaron efectos relacionados con el PROCRT en sus crías (fetos de la generación F2).

Cuando las ratas preñadas recibieron PROCRT en dosis de 500 unidades/kg/día en la última etapa del embarazo (después del período de organogénesis, desde el día 17 de la gestación hasta el día 21 de la lactancia), sus crías mostraron una reducción de vértebras caudales, disminución de aumento de peso corporal y aparición retrasada de vello abdominal, apertura de párpados y osificación en la presencia de toxicidad materna (extremidades rojas/pabellón auricular, aumento del peso de los órganos). Este nivel de dosis animal de 500 U/kg/día es aproximadamente cinco veces la dosis inicial clínica recomendada, según la indicación del tratamiento del paciente.

8.2 Lactancia

Resumen de los riesgos

El PROCRT de ampollas de múltiples dosis contiene alcohol bencílico y está contraindicado en mujeres que están amamantando [*consulte Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.9)*]. Aconseje a una mujer lactante que no amamante durante al menos 2 semanas después de la última dosis. El conservante alcohol bencílico se ha asociado con reacciones adversas graves y muerte cuando se administra por vía intravenosa a recién nacidos y lactantes [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.4)*]. Existe la posibilidad de riesgos similares para los lactantes expuestos al alcohol bencílico a través de la leche materna.

No mezcle PROCRT con solución salina bacteriostática que contenga alcohol bencílico, si administra PROCRT a una mujer que está amamantando [*consulte Posología y forma de administración (2.1)*].

No existe información acerca de la presencia de PROCRT en la leche materna, los efectos en los lactantes ni los efectos en la producción de leche. Sin embargo, la eritropoyetina endógena está presente en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos están presente en la leche humana, se debe tener cuidado cuando se administra PROCRT de ampollas de única dosis a una mujer en período de lactancia.

8.4 Uso pediátrico

Los viales de dosis múltiples están formulados con alcohol bencílico y están contraindicados para su uso en recién nacidos y lactantes [*consulte Contraindicaciones (4), Advertencias y Precauciones (5.9)*]. Cuando se necesite terapia con PROCRT en recién nacidos y bebés, use el vial de dosis única, que es una formulación sin alcohol bencílico. No mezcle los viales de una sola dosis con solución salina bacteriostática cuando se administre PROCRT a recién nacidos y lactantes porque contienen alcohol bencílico [*consulte Posología y forma de administración (2.6)*].

Se produjeron reacciones adversas graves, incluidas reacciones mortales y el “síndrome de jadeo”, en recién nacidos prematuros y lactantes en la unidad de cuidados intensivos neonatales que recibieron medicamentos que contenían alcohol bencílico como conservante. En estos casos, las dosis de alcohol bencílico de 99 a 234 mg/kg/día produjeron altos niveles de alcohol bencílico y sus metabolitos en la sangre y la orina (los niveles de alcohol bencílico en sangre fueron de 0.61 a 1.378 mmol/l). Las reacciones adversas adicionales incluyeron deterioro neurológico gradual, convulsiones, hemorragia intracraneal, anormalidades hematológicas, agrietamiento de la piel, falla renal y hepática, hipotensión, bradicardia y colapso cardiovascular. Los bebés prematuros con bajo peso al nacer pueden tener más probabilidades de desarrollar estas reacciones porque pueden ser menos capaces de metabolizar el alcohol bencílico.

Se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico a la que pueden producirse reacciones adversas graves [*consulte Advertencias y precauciones (5.9)*].

Pacientes pediátricos con ERC

PROCRIT está indicado en pacientes pediátricos, de 1 mes a 16 años, para el tratamiento de anemia asociado con ERC que requiere diálisis. La seguridad y efectividad en pacientes pediátricos menores a 1 mes no se han establecido [*consulte Estudios clínicos (14.1)*].

El uso de PROCRIT en pacientes pediátricos con ERC que no requieren diálisis está respaldado por la eficacia en pacientes pediátricos que requieren diálisis. El mecanismo de acción de PROCRIT es el mismo para estas dos poblaciones. La literatura publicada también ha informado del uso de PROCRIT en pacientes pediátricos con ERC que no requieren diálisis. Se observaron aumentos dependientes de la dosis en la hemoglobina y el hematocrito con reducciones en las necesidades de transfusión.

Los datos de seguridad de los estudios en pacientes pediátricos y los informes posteriores a la comercialización son similares a los obtenidos de los estudios de PROCRIT en pacientes adultos con ERC [*consulte Advertencias y precauciones (5) y Reacciones adversas (6.1)*]. Los informes posteriores a la comercialización no indican una diferencia en los perfiles de seguridad en pacientes pediátricos con ERC que requieren diálisis y no requieren diálisis.

Pacientes pediátricos con cáncer que reciben quimioterapia

PROCRIT está indicado en pacientes de 5 a 18 años para el tratamiento de la anemia debido a la quimioterapia mielosupresora concomitante. La seguridad y efectividad en pacientes pediátricos menores a 5 años no se han establecido [*consulte Estudios clínicos (14.3)*]. Los datos de seguridad de estos estudios son similares a los obtenidos de los estudios de PROCRIT en pacientes adultos con cáncer [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2) y reacciones adversas (6.1)*].

Pacientes pediátricos con infección de VIH que reciben zidovudina

En la bibliografía publicada se ha informado sobre el uso de PROCRIT en 20 pacientes pediátricos, anémicos y tratados con zidovudina, con infección de VIH, de 8 meses a 17 años, tratados con 50 a 400 unidades/kg de manera subcutánea o intravenosa, 2 a 3 veces por semana. Se observaron aumentos en los niveles de hemoglobina y en conteos de reticulocitos y disminuciones o eliminación de transfusiones de glóbulos rojos.

Farmacocinética en neonatos

Los datos de farmacocinética de un estudio de 7 neonatos nacidos antes de término y con muy bajo peso al nacer y 10 adultos sanos que recibieron eritropoyetina intravenosa sugieren que el volumen de distribución es de aproximadamente 1.5 a 2 veces superior en los neonatos nacidos antes de término que en los adultos sanos y el aclaramiento, de aproximadamente 3 veces superior.

8.5 Uso geriátrico

De los 4553 pacientes que recibieron PROCRIT en los 6 estudios para el tratamiento de la anemia debido a ERC que no recibieron diálisis, 2726 (60 %) eran mayores de 65 años mientras que 1418 (31 %) eran mayores de 75 años. De los 757 pacientes que recibieron PROCRIT en los 3 estudios de pacientes con ERC que reciben diálisis, 361 (47 %) eran mayores de 65 años mientras que 100 (13 %) eran mayores de 75 años. No se observaron diferencias en la seguridad ni la efectividad entre los pacientes geriátricos y los más jóvenes. La selección y el ajuste de la dosis para un paciente anciano se debe individualizar para lograr y mantener la concentración de hemoglobina [*consulte Posología y forma de administración (2)*].

Entre los 778 pacientes inscritos en los 3 estudios clínicos de PROCRIT para el tratamiento de la anemia debido a la quimioterapia concomitante, 419 recibieron PROCRIT y 359 recibieron placebo. De los 419 pacientes que recibieron PROCRIT, 247 (59 %) eran mayores de 65 años mientras que 78 (19 %) eran mayores de 75 años.

No se observaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre los pacientes geriátricos y los más jóvenes. Los requisitos de la dosis para PROCRIT en pacientes geriátricos y más jóvenes dentro de los 3 estudios eran similares.

Entre los 1731 pacientes inscritos en los 6 estudios clínicos de PROCRIT para la reducción de transfusiones de glóbulos rojos alogénicos en pacientes que se someterán a cirugía optativa, 1085 recibieron PROCRIT y 646 recibieron placebo o tratamiento de atención médica estándar. De los 1085 pacientes que recibieron PROCRIT, 582 (54 %) eran mayores de 65 años mientras que 245 (23 %) eran mayores de 75 años. No se observaron diferencias generales en la seguridad ni la efectividad entre los pacientes geriátricos y los más jóvenes. Los requisitos de la dosis para PROCRIT en pacientes geriátricos y más jóvenes dentro de los 4 estudios con el programa semanal de 3 veces y 2 estudios con el programa semanal fueron similares.

Una cantidad insuficiente de pacientes mayores de 65 años se inscribieron en los estudios clínicos de PROCRIT para el tratamiento de pacientes tratados con zidovudina para la infección con VIH para determinar si respondían de manera diferente que los pacientes más jóvenes.

10 SOBREDOSIS

La sobredosis de PROCRIT puede causar niveles de hemoglobina superiores al nivel deseado, que se debe manejar con discontinuación o reducción de la dosis de PROCRIT o con flebotomía, según lo indicado clínicamente [*consulte Farmacodinámica (12.2)*]. Se han observado casos de hipertensión grave luego de sobredosis con los AEE [*consulte Advertencias y precauciones (5.3)*].

11 DESCRIPCIÓN

La epoetina alfa es una glucoproteína de estimulación de la eritropoyesis de aminoácido 165 fabricada por la tecnología de ADN recombinante. Tiene un peso molecular de aproximadamente 30,400 daltones y se produce mediante células de los mamíferos en las que se introdujo el gen eritropoyetina humano. El producto contiene la secuencia de aminoácido idéntica de eritropoyetina natural aislada.

La inyección de PROCRIT (epoetina alfa) para administración intravenosa o subcutánea se formula como un líquido estéril, transparente e incoloro en viales en múltiples formulaciones. Las ampollas de única dosis, formuladas con una solución diluida en citrato de sodio/cloruro de sodio isotónico, se suministran en múltiples concentraciones. Cada ampolla de una sola dosis contiene 2,000, 3,000, 4,000 o 10,000 unidades de epoetina alfa, albúmina (humana) (2.5 mg), ácido cítrico (0.06 mg), cloruro de sodio (5.9 mg) y citrato de sodio (5.8 mg) en agua para inyección, USP (pH 6.9 ± 0.3). Las ampollas de 1 ml de única dosis formuladas con un diluido de fosfato de sodio/cloruro de sodio isotónico contienen 40,000 unidades de epoetina alfa, albúmina (humana) (2.5 mg), ácido cítrico (0.0068 mg), cloruro de sodio (5.8 mg), citrato de sodio (0.7 mg), anhidrato de fosfato de sodio dibásico (1.8 mg) y monohidrato de fosfato de sodio monobásico (1.2 mg) en agua para inyección, USP (pH 6.9 ± 0.3). Las ampollas de 2 ml de múltiples dosis contienen 10,000 unidades de epoetina alfa, albúmina (humana) (2.5 mg), alcohol bencílico (1 %), cloruro de sodio (8.2 mg), ácido cítrico (0.11 mg) y citrato de sodio (1.3 mg) por 1 ml de agua para inyección, USP (pH 6.1 ± 0.3). Las ampollas de 1 ml de múltiples dosis contienen 20,000 unidades de epoetina alfa, albúmina (humana) (2.5 mg), alcohol bencílico (1 %), cloruro de sodio (8.2 mg), ácido cítrico (0.11 mg) y citrato de sodio (1.3 mg) por 1 ml de agua para inyección, USP (pH 6.1 ± 0.3).

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

PROCRIT estimula la eritropoyesis mediante el mismo mecanismo que la eritropoyetina endógena.

12.2 Farmacodinámica

PROCRIT aumenta el conteo de reticulocitos dentro de los 10 días de inicio, seguido de aumentos en el conteo de los glóbulos rojos, hemoglobina y hematocrito, generalmente dentro de 2 a 6 semanas. La tasa de aumento de la hemoglobina varía entre los pacientes y depende de la dosis de PROCRIT administrada. Para la corrección de la anemia en pacientes con hemodiálisis no se observa una mayor respuesta biológica en dosis que superan las 300 unidades/kg 3 veces a la semana.

12.3 Farmacocinética

En pacientes pediátricos y adultos con ERC la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) de eritropoyetina en plasma después de la administración intravenosa de PROCRIT varía de 4 a 13 horas. Después de la administración subcutánea, la $C_{máx.}$ se logró dentro de las 5 a 24 horas. La $t_{1/2}$ en pacientes adultos con creatinina de suero superior a 3 mg/dl fue similar entre los pacientes dializados y no dializados. Los datos de farmacocinética no indican una diferencia evidente en PROCRIT $t_{1/2}$ entre los pacientes adultos mayores o menores de 65 años.

Un estudio farmacocinético que comparó un régimen de dosis de 150 unidades/kg subcutáneas 3 veces a la semana con 40,000 unidades subcutáneas semanales se llevó a cabo durante 4 semanas en sujetos sanos (n=12) y durante 6 semanas en pacientes anémicos con cáncer (n=32) que recibían quimioterapia cíclica. No hubo acumulación de eritropoyetina de suero después de 2 regímenes de dosis durante el período del estudio. El régimen de 40,000 unidades semanales tuvo un mayor $C_{máx.}$ (3 a 7 veces), un $T_{máx.}$ más largo (2 a 3 veces), mayor $AUC_{0-168 h}$ (2 a 3 veces) de eritropoyetina y menor aclaramiento (CL) (50 %) que el régimen de 150 unidades/kg 3 veces a la semana. En pacientes anémicos con cáncer el promedio de $t_{1/2}$ fue similar (40 horas con un rango de 16 a 67 horas) después de ambos regímenes de dosis. Después de la dosis de 150 unidades/kg 3 veces a la semana, los valores de $T_{máx.}$ y CL fueron similares (13.3 ± 12.4 frente a 14.2 ± 6.7 horas y 20.2 ± 15.9 frente a 23.6 ± 9.5 ml/h/kg) entre 1 semana cuando los pacientes recibieron quimioterapia (n=14) y 3 semanas cuando los pacientes no recibieron quimioterapia (n=4). Se observaron diferencias después de la dosis de 40 000 unidades semanales con mayor $T_{máx.}$ (38 ± 18 horas) y menor CL (9.2 ± 4.7 ml/h/kg) durante 1 semana cuando los pacientes recibieron quimioterapia (n=18) en comparación con aquellos (22 ± 4.5 horas, 13.9 ± 7.6 ml/h/kg, respectivamente) durante la semana 3 cuando los pacientes no recibieron quimioterapia (n=7).

El perfil farmacocinético de PROCRIT en pacientes pediátricos parece ser similar al de los adultos.

La farmacocinética de PROCRIT no se ha estudiado en pacientes con infección de VIH.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis y alteración de la fertilidad

No se ha evaluado el potencial carcinogénico de PROCRIT.

PROCRIT no resultó mutagénico ni clastogénico según las condiciones probadas: PROCRIT resultó negativo en el análisis de mutación reversa bacteriana *in vitro* (prueba Ames), en el análisis de mutación de genes de células de mamíferos *in vitro* (locus de la hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa [HGPRT]), en un análisis de aberración cromosómica *in vitro* en células de mamíferos y en un análisis de micronúcleos en ratones *in vivo*.

Cuando se administra de manera intravenosa a ratas machos y hembras antes y durante el apareamiento y a las hembras en la implantación (hasta el día 7 de la gestación; la dosis se suspendió antes del comienzo de la organogénesis), las dosis de 100 a 500 unidades/kg/día de PROCRIT causaron leves aumentos en la pérdida de la implantación previa, pérdida en la implantación posterior y disminuciones en la incidencia de fetos vivos. No está claro si estos efectos reflejan un efecto del medicamento en el entorno uterino o en el concepto. El nivel de la dosis en este animal de 100 unidades/kg/día se aproxima a la dosis inicial clínica recomendada, según la indicación de tratamiento del paciente, pero puede ser inferior a la dosis clínica en pacientes cuyas dosis se hayan ajustado.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Pacientes con enfermedad renal crónica

Pacientes adultos que reciben diálisis

Pacientes con enfermedad renal crónica que reciben diálisis: los efectos de los AEE en tasas de transfusión

En los estudios clínicos de pacientes con ERC que reciben diálisis, PROCRIT aumentó los niveles de hemoglobina y disminuyó la necesidad de transfusión de glóbulos rojos. En general, más del 95 % de pacientes fueron independientes de transfusiones de glóbulos rojos después de recibir PROCRIT durante 3 meses. En los estudios clínicos con dosis iniciales de 50 a 150 unidades/kg 3 veces a la semana, los pacientes adultos respondieron con una tasa promedio de aumento de hemoglobina según lo presentado en la Tabla 8.

Tabla 8: Tasa promedio de aumento de hemoglobina en 2 semanas

Dosis inicial (3 veces a la semana de manera intravenosa)	Aumento de hemoglobina en 2 semanas
50 unidades/kg	0.5 g/dl
100 unidades/kg	0.8 g/dl
150 unidades/kg	1.2 g/dl

La seguridad y eficacia de PROCRIT se evaluaron en 13 estudios clínicos con administración intravenosa en un total de 1010 pacientes con anemia que reciben diálisis. En general, más del 90 % de los pacientes tratados con PROCRIT experimentaron mejoras en las concentraciones de hemoglobina. En los 3 estudios clínicos más grandes, la dosis de mantenimiento mediana necesaria para mantener la hemoglobina entre 10 a 12 g/dl fue de aproximadamente 75 unidades/kg 3 veces a la semana. Más del 95 % de los pacientes pudo evitar las transfusiones de glóbulos rojos. En el estudio multicéntrico más grande de los EE. UU., aproximadamente el 65 % de los pacientes recibió dosis de 100 unidades/kg 3 veces a la semana o menos para mantener la hemoglobina en aproximadamente 11.7 g/dl. Casi el 10 % de los pacientes recibió una dosis de 25 unidades/kg o menos y aproximadamente un 10 % recibió una dosis de más de 200 unidades/kg 3 veces por semana para mantener su hemoglobina a este nivel.

En el Estudio de hematocrito normal, la tasa de transfusión anual fue de 51.5 % en el grupo de hemoglobina inferior (10 g/dl) y 32.4 % en el grupo de hemoglobina superior (14 g/dl).

Otros ensayos de AEE

En un estudio controlado con placebo y doble ciego de 26 semanas, 118 pacientes que reciben diálisis con un promedio de hemoglobina de aproximadamente 7 g/dl recibieron de manera aleatoria PROCRIT o placebo. Al final del estudio, el promedio de hemoglobina aumentó aproximadamente 11 g/dl en los pacientes tratados con PROCRIT y permaneció sin cambios en pacientes que recibieron placebo. Los pacientes tratados con PROCRIT experimentaron mejoras en la tolerancia de ejercicios y el funcionamiento físico informado por pacientes a los 2 meses que se mantuvo en todo el estudio.

Un estudio multicéntrico de dosis por unidad también se llevó a cabo en 119 pacientes que recibieron diálisis peritoneal y se autoadministraron PROCRIT por vía subcutánea. Los pacientes respondieron a PROCRIT administrado por vía subcutánea de manera similar a los pacientes que recibieron administración intravenosa.

Pacientes pediátricos con ERC que reciben diálisis

La seguridad y eficacia de PROCRIT se investigó en un estudio aleatorio y controlado con placebo de 113 pacientes pediátricos con anemia (hemoglobina \leq g/dl) que se sometieron a diálisis peritoneal o hemodiálisis. La dosis inicial de PROCRIT era de 50 unidades/kg por vía intravenosa o subcutánea 3 veces a la semana. La dosis del medicamento del estudio se valoró para lograr una hemoglobina de 10 a 12 g/dl o un aumento absoluto en la hemoglobina de 2 g/dl desde el inicio.

Al final de las 12 semanas iniciales se observó un aumento estadísticamente importante en la hemoglobina promedio (3.1 g/dl frente a 0.3 g/dl) solo en el grupo de PROCRIT. La proporción de pacientes pediátricos que lograron una hemoglobina de 10 g/dl o un aumento en la hemoglobina de 2 g/dl desde el inicio, en cualquier momento durante las primeras 12 semanas, fue superior en la sección de PROCRIT (96 % frente al 58 %). Dentro de las 12 semanas de iniciar la terapia con PROCRIT, el 92.3 % de los pacientes pediátricos no necesitaron transfusiones de glóbulos rojos en comparación con el 65.4 % que recibió placebo. Entre los pacientes que recibieron 36 semanas de PROCRIT, los pacientes en hemodiálisis recibieron una dosis de mantenimiento intermedia superior (167 unidades/kg/semana [n=28] frente a 76 unidades/kg/semana [n=36]) y llevó más tiempo lograr una hemoglobina de 10 a 12 g/dl (tiempo intermedio para responder de 69 días frente a 32 días) que los pacientes que se sometieron a diálisis peritoneal.

Pacientes adultos con ERC que no requieren diálisis

Cuatro estudios clínicos se llevaron a cabo en pacientes con ERC que no reciben diálisis con 181 pacientes tratados con PROCRIT. Estos pacientes respondieron a la terapia con PROCRIT de manera similar a lo observado en pacientes que reciben diálisis. Los pacientes con ERC que no reciben diálisis demostraron un aumento continuo y dependiente de la dosis en hemoglobina cuando PROCRIT se administró mediante vía intravenosa o subcutánea, con tasas similares de aumento de la hemoglobina cuando PROCRIT se administró por cualquier vía.

Pacientes con enfermedad renal crónica que no reciben diálisis: los efectos de los AEE en tasas de transfusión
En TREAT, un ensayo aleatorio y doble ciego de 4038 pacientes con ERC y diabetes tipo 2 que no reciben diálisis, un análisis post-hoc demostró que la proporción de pacientes que recibieron transfusiones de glóbulos rojos fue inferior en pacientes a los que se administró un AEE para lograr una concentración de hemoglobina de 13 g/dl en comparación con el grupo de control, al que se administró un AEE de forma intermitente si la concentración de hemoglobina disminuyó menos de 9 g/dl (15 % versus 25 % respectivamente). En CHOIR, un estudio aleatorio y abierto de 1432 pacientes con ERC que no reciben diálisis, el uso de epoetina alfa para centrarse en un objetivo de mayor (13.5 g/dl) versus menor (11.3 g/dl) hemoglobina no redujo el uso de las transfusiones de glóbulos rojos. En cada ensayo no se produjeron beneficios para los resultados de la enfermedad renal en etapa terminal o cardiovascular. En cada ensayo el beneficio potencial de la terapia de AEE se compensó con los resultados de seguridad cardiovascular que llevan a un perfil de riesgo/beneficio no favorable [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

Los efectos de AEE en tasas de mortalidad y otras reacciones adversas cardíacas

Tres ensayos de resultados aleatorios (Estudio de hematocrito normal [NHS], Corrección de la anemia con epoetina alfa en enfermedad renal crónica [CHOIR] y Ensayo de darbepoetina alfa en diabetes tipo 2 y ERC [TREAT]) se han llevado a cabo en pacientes con ERC usando Epogen/PROCRIT/Aranesp para tratar niveles de hemoglobina superiores versus inferiores. Aunque estos ensayos fueron diseñados para establecer el beneficio renal o cardiovascular de tratar los niveles de hemoglobina superior, en los 3 estudios los pacientes aleatorizados para la concentración de hemoglobina superior experimentaron resultados cardiovasculares peores y no demostraron reducción en la evolución de la enfermedad renal en etapa terminal. En cada ensayo el beneficio potencial de la terapia de AEE se compensó con los resultados de seguridad cardiovascular que llevan a un perfil de riesgo/beneficio no favorable [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

14.2 Pacientes tratados con zidovudina con infección de VIH

La seguridad y eficacia de PROCRIT se evaluó en 4 estudios controlados con placebo donde 297 pacientes anémicos (hemoglobina <10 g/dl) con infección de VIH recibieron terapia concomitante con zidovudina. En el subgrupo de pacientes (89/125 PROCRIT y 88/130 placebo) con niveles de eritropoyetina de suero endógena previos al estudio de ≤ 500 miliunidades/ml, PROCRIT redujo la cantidad acumulada promedio de unidades de sangre en una transfusión por pacientes a aproximadamente un 40 %, según lo comparado con el grupo de placebo. Entre esos pacientes que requirieron transfusiones de glóbulos rojos en el inicio, el 43 % de los pacientes tratados con PROCRIT versus el 18 % de los pacientes tratados con placebo no necesitaron transfusiones durante el segundo y el tercer mes de terapia. La terapia con PROCRIT también tuvo como resultado aumentos importantes de hemoglobina en comparación con el placebo. Al examinar los resultados de acuerdo con la dosis semanal de zidovudina recibida durante el mes 3 de terapia, hubo una reducción estadísticamente importante ($p < 0.003$) en la

necesidad de transfusiones de glóbulos rojos en pacientes tratados con PROCRIT (n=51) en comparación con los pacientes tratados con placebo (n=54), cuya dosis de zidovudina semanal promedio fue de ≤ 4200 mg/semana.

Aproximadamente el 17 % de los pacientes con niveles de eritropoyetina de suero endógena de ≤ 500 miliunidades/ml que recibieron PROCRIT en dosis de 100 a 200 unidades/kg 3 veces a la semana lograron una hemoglobina de 12.7 g/dl sin administración de transfusiones de glóbulos rojos o reducción significativa en dosis de zidovudina. En el subgrupo de pacientes cuyos niveles de eritropoyetina de suero endógena de estudio previo fue de >500 miliunidades/ml, la terapia con PROCRIT no redujo los requisitos de transfusiones de glóbulos rojos ni la hemoglobina en aumento en comparación con las respuestas correspondientes en los pacientes tratados con placebo.

14.3 Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia

La seguridad y efectividad de PROCRIT se evaluó en dos estudios multicéntricos, aleatorios (1:1), controlados con placebo y doble ciego (estudios C1 y C2) y un análisis conjunto de seis estudios adicionales aleatorios (1:1), multicéntricos, controlados con placebo y doble ciego. Todos los estudios se llevaron a cabo en pacientes con anemia debido a la quimioterapia por el cáncer administrada de manera concomitante. En el estudio C1 se inscribieron 344 pacientes adultos, en el estudio C2 se inscribieron 222 pacientes pediátricos y el análisis conjunto contenía 131 pacientes aleatorizados para epoetina alfa o placebo. En los estudios C1 y C2, la eficacia se demostró mediante una reducción en la proporción de pacientes que recibieron una transfusión de glóbulos rojos, desde la semana 5 hasta el final del estudio, con el último estado de transfusión de glóbulos rojos conocido llevado por los pacientes que discontinuaron el tratamiento. En el análisis conjunto la eficacia se demostró mediante una reducción en la proporción de pacientes que recibieron una transfusión de glóbulos rojos desde la semana 5 hasta el final del estudio en el subconjunto de pacientes que permanecieron en terapia durante 6 o más semanas.

Estudio C1

El estudio C1 se llevó a cabo en pacientes con anemia (hemoglobina <11.5 g/dl para hombres; <10.5 g/dl para mujeres) con tumores malignos no mieloides que recibieron quimioterapia mielosupresora. La aleatorización se estratificó por tipo de tumor maligno (pulmón frente a mama frente a otro tipo), radioterapia simultánea planificada (sí o no) y hemoglobina basal (< 9 g/dl frente a ≥ 9 g/dl); los pacientes fueron aleatorizados a epoetina alfa 40,000 unidades (n=174) o placebo (n=170) como una inyección subcutánea semanal a partir del primer día del ciclo de quimioterapia.

El 91 % de los pacientes era caucásico, el 44 % era masculino y la edad mediana de los pacientes era de 66 años (rango: 20 a 88 años). La proporción de pacientes extraída del estudio antes de la semana 5 fue inferior al 10 % para los pacientes tratados con epoetina o placebo. Según el protocolo, los últimos valores de hemoglobina disponibles de los pacientes que abandonaron se incluyeron en los análisis de eficacia. Los resultados de la eficacia se muestran en la Tabla 9.

Tabla 9: Estudio C1: proporción de pacientes con transfusiones

Régimen de quimioterapia	Semana 5 hasta la semana 16 o final del estudio ^a	
	PROCRIT (n=174)	Placebo (n=170)
Todos los regímenes	14 % (25/174) ^b	28 % (48/170)
Regímenes sin cisplatino	14 % (21/148)	26 % (35/137)
Regímenes con cisplatino	15 % (4/26)	39 % (13/33)

^a Estado de última transfusión de glóbulos rojos conocida en pacientes que discontinuaron el tratamiento.

^b Análisis de regresión logística, de valor p bilateral <0.001 ajustado a la tasa acumulada y las variables de estratificación.

Estudio C2

El estudio C2 se llevó a cabo en 222 pacientes con anemia, de 5 a 18 años, que recibieron quimioterapia para el tratamiento de diferentes tumores malignos en la niñez. La aleatorización se estratificó por tipo de cáncer (tumores sólidos, enfermedad de Hodgkin, leucemia linfocítica aguda versus linfoma no de Hodgkin); los pacientes fueron seleccionados aleatoriamente para recibir epoetina alfa de 600 unidades/kg con un máximo de 40,000 unidades (n=111) o placebo (n=111) como inyección intravenosa semanal.

El 69 % de los pacientes era caucásico, el 55 % era masculino y la edad mediana de los pacientes era de 12 años (rango: 5 a 18 años). Dos (2 %) de los pacientes tratados con placebo y 3 (3 %) de los pacientes tratados con epoetina alfa abandonaron el estudio antes de la semana 5. Hubo menos transfusiones de glóbulos rojos desde la semana 5 hasta el final del estudio en los pacientes tratados con epoetina alfa [51 % (57/111)] en comparación con los pacientes tratados con placebo [69 % (77/111)]. No hubo evidencia de una mejora en la calidad de vida relacionada con la salud, incluso no hubo evidencia de un efecto de cansancio, energía o fuerza en pacientes que recibieron PROCRIT en comparación con los que recibieron placebo.

Análisis conjunto (dosis tres veces por semana)

Los resultados de 6 estudios de diseño similar y que seleccionaron aleatoriamente a 131 pacientes para recibir epoetina alfa o placebo se unieron para evaluar la seguridad y eficacia de la epoetina alfa. Los pacientes se seleccionaron aleatoriamente para recibir epoetina alfa en 150 unidades/kg (n=63) o placebo (n=68) por vía subcutánea tres veces por semana durante 12 semanas en cada estudio. En todos los estudios 72 pacientes se trataron con regímenes de quimioterapia concomitantes que no contenían cisplatino y 59 pacientes se trataron con regímenes de quimioterapia concomitantes que contenían cisplatino. Doce pacientes (19 %) en la sección de epoetina alfa y 10 pacientes (15 %) en la sección de placebo abandonaron antes de la semana 6 y fueron excluidos de los análisis de eficacia.

Tabla 10: Proporción de pacientes con transfusión en el análisis conjunto por dosis de tres veces por semana

Régimen de quimioterapia	Semana 5 hasta la semana 12 o final del estudio ^a	
	PROCRIT	Placebo
Todos los regímenes	22 % (11/51) ^b	43 % (25/58)
Regímenes sin cisplatino	21 % (6/29)	33 % (11/33)
Regímenes con cisplatino	23 % (5/22)	56 % (14/25)

^a Limitado a pacientes que permanecieron en el estudio más allá de la semana 6 e incluye solo transfusiones de glóbulos rojos durante las semanas 5 a la 12.

^b Valor p bilateral <0.05, no ajustado.

14.4 Pacientes quirúrgicos

La seguridad y eficacia de PROCRIT se evaluaron en un estudio controlado con placebo y doble ciego (S1) donde se inscribieron 316 pacientes que deben someterse a cirugías de rodilla o cadera ortopédicas optativas importantes, que se esperaba que necesitaran ≥ 2 unidades de sangre y no pudieron o no estaban dispuestos a participar en un programa de donación de sangre autóloga. Los pacientes se estratificaron en 1 de 3 grupos de acuerdo con la hemoglobina previa al tratamiento (≤ 10 g/dl [n=2], >10 a ≤ 13 g/dl [n=96] y >13 a ≤ 15 g/dl [n=218]) y luego, se asignaron aleatoriamente para recibir 300 unidades/kg de PROCRIT, 100 unidades/kg de PROCRIT o placebo por inyección subcutánea durante 10 días antes de la cirugía y durante 4 días posteriores a la cirugía. Todos los pacientes recibieron hierro por vía oral y un régimen de warfarina posoperatorio de baja dosis.

El tratamiento con PROCRIT de 300 unidades/kg significativamente ($p=0.024$) redujo el riesgo de transfusión de glóbulos rojos alogénicos en pacientes con un hemoglobina previa al tratamiento de >10 a ≤ 13 g/dl; 5/31 (16 %) de pacientes tratados con PROCRIT de 300 unidades/kg, 6/26 (23 %) de pacientes tratados con PROCRIT de 100 unidades/kg y 13/29 (45 %) de pacientes tratados con placebo recibieron transfusión. No hubo diferencia importante en la cantidad de pacientes con transfusiones entre PROCRIT (9 % de 300 unidades/kg, 6 % de 100 unidades/kg) y placebo (13 %) en el estrato de hemoglobina de >13 a ≤ 15 g/dl. También hubo algunos pacientes en el grupo de

≤ 10 g/dl para determinar si PROCRIT era útil en estos estratos de hemoglobina. En el estrato previo al tratamiento de >10 a ≤ 13 g/dl, la cantidad promedio de unidades con transfusión por paciente tratado con PROCRIT (0.45 unidades de sangre por 300 unidades/kg, 0.42 unidades de sangre por 100 unidades/kg) fue inferior al promedio de transfusión por paciente tratado con placebo (1.14 unidades) (p=0.028 en general). En general, los conteos promedio de hemoglobina, hematocrito y reticulocito aumentaron significativamente durante el período previo a la cirugía en pacientes tratados con PROCRIT.

PROCRIT también se evaluó en un estudio de etiqueta abierta y de grupo paralelo (S2), donde se inscribieron 145 pacientes con un nivel de hemoglobina previo al tratamiento de ≥ 10 a ≤ 13 g/dl, que debían someterse a una cirugía de rodilla o cadera ortopédicas importantes y que no participaron en un programa autólogo. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir 1 de 2 regímenes de dosis subcutánea de PROCRIT (600 unidades/kg una vez por semana durante 3 semanas antes de la cirugía y en el día de la cirugía, o 300 unidades/kg una vez por día durante 10 días antes de la cirugía, en el día de la cirugía y durante 4 días después de la cirugía). Todos los pacientes recibieron hierro por vía oral y terapia anticoagulación farmacológica adecuada.

Desde el tratamiento previo a la precirugía, el aumento promedio de hemoglobina en el grupo de 600 unidades/kg por semana (1.44 g/dl) fue superior al observado en el grupo de 300 unidades/kg por día. El aumento promedio en el conteo de reticulocito absoluto fue menor en el grupo semanal ($0.11 \times 10^6/\text{mm}^3$) en comparación con el grupo diario ($0.17 \times 10^6/\text{mm}^3$). Los niveles de hemoglobina promedio fueron similares para los 2 grupos de tratamiento en todo el período posquirúrgico.

La respuesta eritropoyética observada en ambos grupos de tratamiento tuvo como resultado tasas similares de transfusiones de glóbulos rojos (11/69 [16 %] en el grupo de 600 unidades/kg semanal y 14/71 [20 %] en el grupo de 300 unidades/kg por día). La cantidad promedio de unidades de transfusión por pacientes fue de aproximadamente 0.3 unidades en ambos grupos de tratamiento.

16 PRESENTACIÓN, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

La inyección de PROCRIT (epoetina alfa) es una solución estéril, transparente e incolora disponible como:

Ampollas sin conservantes de única dosis (en fórmula diluida en citrato): 2,000 unidades/ml (NDC 59676-302-01), 3,000 unidades/ml (NDC 59676-303-01), 4,000 unidades/ml (NDC 59676-304-01), o 10,000 unidades/ml (NDC 59676-310-01) suministradas en cajas. Cada caja contiene seis ampollas de dosis única de 1 ml.

Ampollas sin conservantes de única dosis (en fórmula diluida en citrato): 10,000 unidades/ml (NDC 59676-310-02) suministradas en paquetes dosificadores (bandeja) que contienen 25 ampollas de única dosis de 1 ml.

Ampollas sin conservantes de única dosis (en fórmula diluida en fosfato): 40,000 unidades/ml (NDC 59676-340-01) suministradas en paquetes dosificadores que contienen cuatro ampollas de única dosis de 1 ml.

Viales de dosis múltiples con conservante: 20,000 unidades/2 ml (10,000 unidades/ml) (NDC 59676-312-04) suministradas en paquetes dosificadores que contienen cuatro ampollas de múltiples dosis de 2 ml.

Viales de dosis múltiples con conservante: 20,000 unidades/ml (NDC 59676-320-04) suministradas en paquetes dosificadores que contienen cuatro ampollas de múltiples dosis de 1 ml.

Almacene a una temperatura entre 36 °F y 46 °F (2 °C a 8 °C). No congelar.

No lo agite. No use PROCRIT si fue agitado o estuvo congelado.

Almacene PROCRIT en la caja original hasta su uso y protéjalo de la luz.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Recomiende al paciente leer el prospecto del paciente aprobado por la FDA (Guía del medicamento e Instrucciones de uso).

Indique a los pacientes:

- Los mayores riesgos de muerte, las reacciones cardiovasculares graves, las reacciones tromboembólicas, el accidente cerebrovascular y la evolución de tumores [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2)*].
- Que se sometan a control de presión arterial habitual, cumplir con el régimen antihipertensión prescrito y cumplir con las restricciones de alimentación recomendadas.
- Que se comuniquen con el profesional de atención médica en caso de nuevas apariciones de síntomas neurológicos o cambio en la frecuencia de las convulsiones.
- La necesidad de realizarse análisis de laboratorio habituales para la hemoglobina.
- Existen riesgos asociados al alcohol bencílico en neonatos, lactantes, mujeres embarazadas y madres en período de lactancia [*consulte Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.2, 8.4)*].

Instruya a los pacientes que se autoadministran PROCRIT sobre:

- La importancia de seguir las instrucciones de uso.
- Los peligros de reutilizar agujas, jeringas o partes no usadas de las ampollas de única dosis.
- Cómo desechar de forma adecuada jeringas usadas, agujas y ampollas no usadas y del contenedor completo.

PROCRIT® (epoetina alfa)

Fabricado por:

Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320-1799 EE. UU.
Número de licencia de los EE. UU. 1080

Fabricado para:

Productos Janssen, LP
Horsham, Pennsylvania 19044
© 2000 Janssen Pharmaceutical Companies

cp-55614v2