

SU INTRODUCCIÓN A

INJECTION

**Retacrit**<sup>®</sup>  
*epoetin alfa-epbx*



## INFORMACIÓN DE SEGURIDAD RELEVANTE

**¿CUÁL ES LA INFORMACIÓN MÁS IMPORTANTE QUE DEBO CONOCER SOBRE RETACRIT<sup>®</sup> (epoetina alfa-epbx)?**

RETACRIT<sup>®</sup> puede causar efectos secundarios graves que pueden provocar la muerte, incluidos:

### **PARA PERSONAS CON CÁNCER:**

Su tumor puede crecer más rápido y puede morir antes si decide tomar RETACRIT<sup>®</sup>. Su proveedor de atención médica hablará con usted sobre estos riesgos.

*Consulte la Información de seguridad importante y las Indicaciones en las páginas de 8 a 10 y la [Información de prescripción completa adjunta, incluidos los RECUADROS DE ADVERTENCIAS](#) en las páginas de 12 a 54.*



## ¿QUÉ ES RETACRIT?

RETACRIT es un medicamento con receta aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA) que se utiliza para tratar un número inferior al normal de glóbulos rojos (anemia) causado por:

- Nefropatía crónica en pacientes con diálisis y sin diálisis.
- Un medicamento llamado zidovudina (AZT) utilizado para tratar la infección por VIH.
- Quimioterapia que se utilizará durante al menos 2 meses después de iniciar RETACRIT<sup>®</sup>.

RETACRIT también puede utilizarse para reducir la posibilidad de que necesite transfusiones de glóbulos rojos (Red Blood Cells, RBC) si se programa para determinadas cirugías en las que se espera mucha pérdida de sangre.

### INFORMACIÓN DE SEGURIDAD RELEVANTE

#### PARA TODAS LAS PERSONAS QUE TOMAN RETACRIT<sup>®</sup>, INCLUIDOS LOS PACIENTES CON CÁNCER O NEFROPATÍA CRÓNICA:

- **Problemas cardíacos graves, como ataque al corazón o insuficiencia cardíaca, y accidente cerebrovascular.** Puede morir antes si se le trata con RETACRIT<sup>®</sup> para aumentar los glóbulos rojos (RBC) hasta el mismo nivel que se encuentra en personas sanas
- **Coágulos de sangre.** Pueden producirse coágulos de sangre en cualquier momento mientras se toma RETACRIT<sup>®</sup>. Si está recibiendo RETACRIT<sup>®</sup> por cualquier motivo y va a someterse a cirugía, hable con su proveedor de atención médica sobre si necesita tomar o no un anticoagulante para reducir la probabilidad de coágulos de sangre durante o después de la cirugía. Se pueden formar coágulos de sangre en los vasos sanguíneos (venas), especialmente en la pierna (trombosis venosa profunda [deep venous thrombosis, DVT]). Los fragmentos de un coágulo de sangre pueden viajar a los pulmones y bloquear la circulación sanguínea en los pulmones (embolia pulmonar)

Consulte la Información de seguridad importante y las Indicaciones en las páginas de 8 a 10 y la [Información de prescripción completa adjunta, incluidos los RECUADROS DE ADVERTENCIAS](#) en las páginas de 12 a 54.

### Limitaciones de uso

No se ha demostrado que RETACRIT mejore la calidad de vida, la fatiga o el bienestar.

RETACRIT **no debe utilizarse** para el tratamiento de la anemia:

- Si tiene cáncer y no recibirá quimioterapia que pueda causar anemia.
- Si tiene un cáncer que tiene una probabilidad alta de curarse. Hable con el proveedor de atención médica sobre el tipo de cáncer que tiene.
- Si su anemia causada por el tratamiento con quimioterapia puede controlarse mediante transfusión de glóbulos rojos.
- En lugar del tratamiento de urgencia para la anemia (transfusiones de glóbulos rojos).

RETACRIT no debe utilizarse para reducir la probabilidad de transfusiones de glóbulos rojos si:

- Tiene programada una intervención quirúrgica para su corazón o vasos sanguíneos.
- Es capaz y está dispuesto a donar sangre antes de la cirugía.

### ¿Por qué me recetarían RETACRIT?

La quimioterapia, como la mayoría de los tratamientos farmacológicos, tiene efectos secundarios. Uno de estos efectos secundarios es la anemia, una afección en la que la sangre produce una cantidad de glóbulos rojos inferior a la normal. El tratamiento para la anemia puede incluir el uso de un agente estimulante de la eritropoyesis (Erythropoiesis-Stimulating Agent, ESA) como RETACRIT.

### ¿Qué es un ESA?

Los fármacos estimulantes de la eritropoyesis (ESA), son medicamentos con receta que se usan para tratar la anemia. Las personas con anemia tienen un número de glóbulos rojos inferior al normal. Los ESA funcionan como la proteína humana llamada eritropoyetina para ayudar a su cuerpo a producir más glóbulos rojos. Los ESA se utilizan para reducir o evitar la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos.

## He tomado epoetina alfa en el pasado; ¿RETACRIT es similar a lo que he tomado?

RETACRIT es un medicamento biosimilar\* a Epogen<sup>®</sup>/Procrit<sup>®</sup> (epoetina alfa) aprobado por la FDA. Esto significa que no hay diferencias clínicamente significativas en cuanto a seguridad, pureza o potencia (seguridad y eficacia). Es decir, se espera que RETACRIT funcione del mismo modo.

Usted y su médico pueden considerar el tratamiento con RETACRIT si es nuevo en la terapia con epoetina alfa o si actualmente está estable con Epogen/Procrit. RETACRIT puede ser prescrito por un proveedor de atención médica en lugar de Epogen/Procrit.

\*Biosimilar significa que el fármaco biológico está aprobado basándose en los datos que demuestran que es muy similar a un fármaco biológico aprobado por la FDA, conocido como fármaco de referencia, y que no hay diferencias clínicamente significativas entre el biosimilar y el fármaco de referencia.

## INFORMACIÓN DE SEGURIDAD RELEVANTE

- Llame al proveedor de atención médica o busque ayuda médica inmediatamente si tiene alguno de estos síntomas:
  - Dolor de pecho
  - Problemas para respirar o falta de aliento
  - Dolor en las piernas con o sin hinchazón
  - Palidez y frío en un brazo o una pierna
  - Confusión repentina, problemas para hablar o para comprender el habla de los demás
  - Adormecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo
  - Dificultad repentina para ver
  - Problemas repentinos para caminar, mareos, pérdida del equilibrio o coordinación

Consulte la **Información de seguridad importante y las Indicaciones** en las páginas de 8 a 10 y la **Información de prescripción completa adjunta, incluidos los RECUADROS DE ADVERTENCIAS** en las páginas de 12 a 54.

## ¿Mi cobertura me permitirá recibir RETACRIT?

El RETACRIT puede estar cubierto por su seguro médico.

Pfizer Oncology Together<sup>™</sup> puede ayudarlo a comprender su seguro e identificar qué apoyo financiero puede estar disponible para su RETACRIT recetado.

Obtenga más información sobre Pfizer Oncology Together en la página 8.



## Guía del medicamento Inyección de RETACRIT® (epoetina alfa-epbx)

### ¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre RETACRIT?

RETACRIT puede causar efectos secundarios graves que pueden provocar la muerte, incluidos:

#### Para personas con cáncer:

- Su tumor puede crecer más rápido y puede morir antes si decide tomar RETACRIT. Su proveedor de atención médica hablará con usted sobre estos riesgos.

#### Para todas las personas que toman RETACRIT, incluidas las personas con cáncer o nefropatía crónica:

- **Problemas cardíacos graves, como ataque al corazón o insuficiencia cardíaca, y accidente cerebrovascular.** Puede morir antes si se le trata con RETACRIT para aumentar los glóbulos rojos (RBC) hasta el mismo nivel que se encuentra en personas sanas.
- **Coágulos de sangre.** Pueden producirse coágulos de sangre en cualquier momento mientras toma RETACRIT. Si está recibiendo RETACRIT por cualquier motivo y va a someterse a cirugía, hable con su proveedor de atención médica sobre si necesita tomar o no un anticoagulante para reducir la probabilidad de coágulos de sangre durante o después de la cirugía. Se pueden formar coágulos de sangre en los vasos sanguíneos (venas), especialmente en la pierna (trombosis venosa profunda o DVT). Los fragmentos de un coágulo de sangre pueden viajar a los pulmones y bloquear la circulación sanguínea en los pulmones (embolia pulmonar).
- Llame al proveedor de atención médica o busque ayuda médica inmediatamente si tiene alguno de estos síntomas:
  - Dolor de pecho
  - Problemas para respirar o falta de aliento
  - Dolor en las piernas con o sin hinchazón
  - Palidez y frío en un brazo o una pierna
  - Confusión repentina, problemas para hablar o para comprender el habla de los demás

Consulte la Información de seguridad importante y las Indicaciones en las páginas de 8 a 10 y la [Información de prescripción completa adjunta, incluidos los RECUADROS DE ADVERTENCIAS](#) en las páginas de 12 a 54.

- Adormecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo
- Dificultad repentina para ver
- Problemas repentinos para caminar, mareos, pérdida del equilibrio o coordinación
- Pérdida de consciencia (desmayo)
- El acceso vascular para hemodiálisis deja de funcionar

Vea “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de RETACRIT?”. Para más información, consulte la página 6.

Si decide tomar RETACRIT, su proveedor de atención médica debe recetarle la dosis más pequeña de RETACRIT que sea necesaria para reducir la probabilidad de que necesite transfusiones de glóbulos rojos.

### ¿Qué es RETACRIT?

RETACRIT es un medicamento de venta con receta utilizado para tratar la anemia. Las personas con anemia tienen un número de glóbulos rojos inferior al normal. RETACRIT funciona como la proteína humana llamada eritropoyetina para ayudar a su cuerpo a producir más glóbulos rojos. RETACRIT se utiliza para reducir o evitar la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos.

RETACRIT se puede utilizar para tratar la anemia si está causada por:

- Nefropatía crónica (puede estar recibiendo diálisis o no).
- Quimioterapia que se utilizará durante al menos 2 meses después de iniciar RETACRIT®.
- Un medicamento llamado zidovudina (AZT) utilizado para tratar la infección por VIH.

RETACRIT también puede utilizarse para reducir la posibilidad de que necesite transfusiones de glóbulos rojos si se programa para determinadas cirugías en las que se espera mucha pérdida de sangre.

Si su nivel de hemoglobina permanece demasiado alto o si su hemoglobina sube demasiado rápido, esto puede provocar graves problemas de salud que pueden provocar la muerte. Estos problemas graves de salud pueden producirse si toma RETACRIT, incluso si no tiene un aumento de su nivel de hemoglobina.

No se ha demostrado que RETACRIT mejore la calidad de vida, la fatiga o el bienestar.

RETACRIT **no debe utilizarse** para el tratamiento de la anemia:

- Si tiene cáncer y no recibirá quimioterapia que pueda causar anemia.
- Si tiene un cáncer que tiene una probabilidad alta de curarse. Hable con el proveedor de atención médica sobre el tipo de cáncer que tiene.
- Si su anemia causada por el tratamiento con quimioterapia puede controlarse mediante transfusión de glóbulos rojos.
- En lugar del tratamiento de urgencia para la anemia (transfusiones de glóbulos rojos).

RETACRIT no debe utilizarse para reducir la probabilidad de que necesite transfusiones de RBC si:

- Tiene programada una intervención quirúrgica para su corazón o vasos sanguíneos.
- Es capaz y está dispuesto a donar sangre antes de la cirugía.

Se desconoce si RETACRIT es seguro y eficaz en el tratamiento de la anemia en niños menores de 1 mes con nefropatía crónica y en niños menores de 5 años con anemia causada por quimioterapia.

### ¿Quién no debe tomar RETACRIT?

**No tome RETACRIT si:**

- Tiene cáncer y su proveedor de atención médica no le ha aconsejado sobre el tratamiento con RETACRIT.
- Tiene presión arterial alta no controlada (hipertensión no controlada).
- Su proveedor de atención médica le ha indicado que tiene o ha tenido algún tipo de anemia llamada aplasia pura de glóbulos rojos (Pure Red Cell Aplasia, PRCA) que comienza después del tratamiento con RETACRIT u otros medicamentos con proteínas eritropoyetina.
- Ha tenido una reacción alérgica grave a RETACRIT u otros productos de epoetina alfa.

**No administre RETACRIT de viales de dosis múltiples a:**

- Mujeres embarazadas o amamantando
- Bebés

Consulte la **Información de seguridad importante** y las **Indicaciones** en las páginas de 8 a 10 y la **Información de prescripción completa adjunta, incluidos los RECUADROS DE ADVERTENCIAS** en las páginas de 12 a 54.

### Antes de tomar RETACRIT, informe al proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluido si usted:

- Tiene una cardiopatía.
- Tiene presión arterial alta.
- Ha tenido una convulsión (convulsión) o accidente cerebrovascular.
- Tiene fenilcetonuria. RETACRIT contiene fenilalanina (un componente del aspartamo).
- Recibe tratamiento de diálisis.
- Tiene cualquier otra afección médica.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si RETACRIT puede dañar a su bebé en gestación. Hable con su proveedor de atención médica sobre posibles opciones de embarazo y anticoncepción que sean adecuadas para usted.
- Está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si RETACRIT pasa a la leche materna.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma incluidos los medicamentos con receta y de venta libre, vitaminas y suplementos herbarios.

### ¿Cómo debo tomar RETACRIT?

- Si usted o su cuidador han recibido capacitación para administrar las inyecciones de RETACRIT en casa:
  - Asegúrese de leer, comprender y seguir las “Instrucciones de uso” que vienen con RETACRIT.



- Tome RETACRIT exactamente como le indique su proveedor de atención médica. No cambie la dosis de RETACRIT a menos que su proveedor de atención médica se lo indique.
- Su proveedor de atención médica le mostrará cuánto RETACRIT debe usar, cómo inyectarse, con qué frecuencia se debe inyectar y cómo desechar de forma segura los viales, las jeringas y las agujas usados.
- Si se salta una dosis de RETACRIT, llame a su proveedor de atención médica inmediatamente y pregunte qué hacer.
- Si toma más de la dosis recetada de RETACRIT, llame a su proveedor de atención médica inmediatamente.
- Durante el tratamiento con RETACRIT, siga las instrucciones de su proveedor de atención médica sobre dieta y medicamentos.
- Controle la presión arterial según las instrucciones de su proveedor de atención médica.

### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de RETACRIT?

RETACRIT puede causar efectos secundarios graves, como:

- Vea “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre RETACRIT?”
- **Presión arterial alta.** La presión arterial alta es un efecto secundario frecuente de RETACRIT en personas con nefropatía crónica. Su presión arterial puede aumentar o ser difícil de controlar con medicamentos para la presión arterial mientras toma RETACRIT. Esto puede ocurrir incluso si nunca ha tenido presión arterial alta antes. El proveedor de atención médica debe comprobar su presión arterial con frecuencia. Si su presión arterial sube, su proveedor de atención médica puede recetarle un medicamento nuevo o más medicamento para la presión arterial.
- **Convulsiones.** Si tiene alguna convulsión mientras toma RETACRIT, busque ayuda médica de inmediato e informe a su proveedor de atención médica.
- **Anticuerpos contra RETACRIT.** Su cuerpo puede producir anticuerpos contra RETACRIT. Estos anticuerpos pueden bloquear o reducir la capacidad de su cuerpo para producir glóbulos rojos y provocarle anemia grave. Llame a su proveedor de atención médica si tiene cansancio, falta de energía, mareos o desmayos inusuales. Es posible que tenga que dejar de tomar RETACRIT.

Consulte la Información de seguridad importante y las Indicaciones en las páginas de 8 a 10 y la Información de prescripción completa adjunta, incluidos los **RECUADROS DE ADVERTENCIAS** en las páginas de 12 a 54.

- **Reacciones alérgicas graves.** Las reacciones alérgicas graves pueden causar erupción cutánea, picor, dificultad para respirar, sibilancias, mareos y desmayos debido a una disminución de la presión arterial, hinchazón alrededor de la boca o los ojos, pulso rápido o sudoración. Si tiene una reacción alérgica grave, deje de usar RETACRIT y llame a su proveedor de atención médica o busque ayuda médica de inmediato.
- **Reacciones cutáneas graves.** Los signos y síntomas de las reacciones cutáneas graves con RETACRIT pueden incluir: erupción cutánea con picazón, ampollas, llagas en la piel, descamación o áreas de piel que se desprenden. Si tiene algún signo o síntoma de una reacción cutánea grave, deje de usar RETACRIT y llame a su proveedor de atención médica o busque ayuda médica inmediatamente.
- **Peligros del uso de RETACRIT a partir de viales de dosis múltiples en recién nacidos, lactantes y mujeres embarazadas o en período de lactancia.** No utilice RETACRIT de viales de dosis múltiples en recién nacidos, lactantes y mujeres embarazadas o en período de lactancia porque RETACRIT en estos viales contiene alcohol bencílico. Se ha demostrado que el alcohol bencílico causa daño cerebral, otros efectos secundarios graves y muerte en recién nacidos y bebés prematuros. Si utiliza RETACRIT de viales de dosis múltiples, no debe amamantar durante al menos 2 semanas después de la última dosis. RETACRIT, que se presenta en viales de dosis única, no contiene alcohol bencílico. Consulte “¿Quién no debe tomar RETACRIT?”

Los efectos secundarios frecuentes de RETACRIT incluyen:

- dolor muscular, en las articulaciones o en los huesos
- vómitos
- fiebre
- bloqueo de los vasos sanguíneos
- tos
- recuento bajo de glóbulos blancos
- mareos
- problemas para dormir
- nivel alto de azúcar en sangre
- dificultad para tragar
- niveles bajos de potasio en sangre
- dolor de boca
- escalofríos
- picor
- enrojecimiento y dolor en el lugar de la inyección de RETACRIT
- dolor de cabeza
- infección respiratoria
- erupción cutánea
- pérdida de peso
- náuseas
- depresión
- espasmos musculares

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de RETACRIT. Su proveedor de atención médica puede darle una lista más completa. Informe a su proveedor de atención médica sobre cualquier efecto secundario que le moleste o que no desaparezca.

Llame a su médico para obtener consejo médico sobre los efectos secundarios. Puede notificar efectos secundarios a la Administración de Alimentos y Medicamento llamando al 1-800-FDA-1088.

### ¿Cómo debo almacenar RETACRIT?

- No agite RETACRIT.
- Guarde los viales de RETACRIT en la caja en la que viene para protegerlos de la luz.
- Conserve RETACRIT en el refrigerador entre 36 °F y 46 °F (2 °C y 8 °C).
- **No congele RETACRIT.** No utilice la caja de los viales con dosis múltiples de RETACRIT si se ha congelado o si el área verde del indicador de la tira de congelación dentro de la caja de RETACRIT se ve blanca o turbia.
- Deseche los viales de dosis múltiples de RETACRIT antes de que pasen 21 días desde el primer día en que inserte una aguja en el vial.
- Los viales de dosis única de RETACRIT deben usarse solo una vez. Deseche el vial después de su uso, incluso si queda medicamento en el vial.

**Mantenga RETACRIT y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

### Información general sobre RETACRIT

A veces, los medicamentos se recetan para otros fines distintos de los indicados en la Guía de medicamentos. No utilice RETACRIT para una afección para la que no se haya recetado. No comparta RETACRIT con otras personas, incluso aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede dañarlos. Puede pedirle a su proveedor de atención médica o farmacéutico información sobre RETACRIT que está escrita para profesionales de atención médica.

Consulte la **Información de seguridad importante** y las **Indicaciones** en las páginas de 8 a 10 y la **Información de prescripción completa adjunta, incluidos los RECUADROS DE ADVERTENCIAS** en las páginas de 12 a 54.

### ¿Cuáles son los ingredientes de RETACRIT?

Ingrediente activo: epoetina alfa-epbx

Ingredientes inactivos:

- Los viales de dosis múltiples contienen alcohol bencílico.
- Todos los viales de dosis única contienen cloruro de calcio deshidratado, glicina, isoleucina, leucina, ácido L-glutámico, fenilalanina, polisorbato 20, cloruro de sodio, fosfato de sodio dibásico anhidro, fosfato de sodio monobásico monohidrato y treonina, en agua para inyección. Puede añadirse hidróxido de sodio y ácido clorhídrico para ajustar el pH.
- Todos los viales de dosis múltiples contienen alcohol bencílico, L-metionina, polisorbato 20, fosfato sódico dibásico anhidro, fosfato sódico monobásico monohidrato y sacarosa, en agua para inyección. Puede añadirse hidróxido de sodio y ácido clorhídrico para ajustar el pH.



## ¿Qué apoyo financiero puede estar disponible para mi receta de RETACRIT?

En Pfizer Oncology Together™, tratamos sus necesidades individuales como una prioridad. Le ayudaremos a identificar las opciones de asistencia financiera para que pueda obtener su RETACRIT recetado, independientemente de su cobertura de seguro: comercial, emitido por Medicare/el gobierno o no asegurado.



**PARA EL APOYO PERSONALIZADO Y EN VIVO**  
Llame al **1-877-744-5675** (de lunes a viernes, de 8 a. m. a 8 p. m., hora del Este)

**APRENDA MÁS:** Visite [PfizerOncologyTogether.com](http://PfizerOncologyTogether.com)

## ¿Hay otros recursos de apoyo al paciente disponibles?

En Pfizer Oncology Together, nuestros líderes de atención, que tienen experiencia en trabajo social, pueden proporcionarle recursos que pueden ayudar con algunos de sus desafíos cotidianos\*:



Conexiones con recursos de apoyo emocional

Conexiones con organizaciones independientes que ayudan a los pacientes elegibles a encontrar transporte y alojamiento gratuitos para las citas relacionadas con el tratamiento



Información educativa sobre salud física y mental, nutrición y RETACRIT

Información para ayudarle a prepararse para dejar el trabajo o volver a trabajar



\*Algunos servicios se proporcionan a través de organizaciones de terceros que operan de forma independiente y no son controladas por Pfizer. Únicamente estas organizaciones determinan la disponibilidad de los servicios y los requisitos de elegibilidad.

Consulte la **Información de seguridad importante** y las **Indicaciones** en las páginas de 9 y 10 y la **Información de prescripción completa adjunta, incluidos los RECUADROS DE ADVERTENCIAS y la Guía del medicamento** en las páginas de 12 a 54.

## ¿Hay algún recurso digital que pueda ayudarme a hacer un seguimiento de mi atención oncológica?

### Una aplicación gratuita diseñada para ayudar a manejar la vida con cáncer

Si vive con cáncer o quiere ayudar a alguien que vive con cáncer, **LivingWith™**, una aplicación gratuita desarrollada por Pfizer Oncology, puede ayudarlo a mantenerse conectado y organizado en un solo lugar.

Visite [ThisIsLivingWithCancer.com](http://ThisIsLivingWithCancer.com) para obtener más información. Disponible en inglés y en español. Descargue **LivingWith** de forma gratuita.



Los recursos gratuitos que se ofrecen a través de **This Is Living With Cancer™** y **LivingWith™** están disponibles para las personas con cáncer y sus seres queridos, y no son específicos de RETACRIT. App Store es una marca de servicio de Apple Inc., registrada en los EE. UU. y en otros países. Google Play y el logotipo de Google Play son marcas comerciales registradas de Google LLC.

### INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE

#### ¿CUÁL ES LA INFORMACIÓN MÁS IMPORTANTE QUE DEBO CONOCER SOBRE RETACRIT® (epoetina alfa-epbx)?

RETACRIT® puede causar efectos secundarios graves que pueden provocar la muerte, incluidos:

#### PARA PERSONAS CON CÁNCER:

Su tumor puede crecer más rápido y puede morir antes si decide tomar RETACRIT®. Su proveedor de atención médica hablará con usted sobre estos riesgos.

#### PARA TODAS LAS PERSONAS QUE TOMAN RETACRIT®, INCLUIDOS LOS PACIENTES CON CÁNCER O NEFROPATÍA CRÓNICA:

- **Problemas cardíacos graves, como ataque al corazón o insuficiencia cardíaca, y accidente cerebrovascular.** Puede morir antes si se le trata con RETACRIT® para aumentar los glóbulos rojos (RBC) hasta el mismo nivel que se encuentra en personas sanas
- **Coágulos de sangre.** Pueden producirse coágulos de sangre en cualquier momento mientras se toma RETACRIT®. Si está recibiendo RETACRIT® por cualquier motivo y va a someterse a cirugía, hable con su proveedor de atención médica sobre si necesita tomar o no un anticoagulante para reducir la probabilidad de coágulos de sangre durante o después de la cirugía. Se pueden formar coágulos de sangre en los vasos sanguíneos (venas), especialmente en la pierna (trombosis venosa profunda o DVT). Los fragmentos de un coágulo de sangre pueden viajar a los pulmones y bloquear la circulación sanguínea en los pulmones (embolia pulmonar)

## INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE (CONTINUACIÓN)

### PARA TODAS LAS PERSONAS QUE TOMAN RETACRIT®, INCLUIDOS LOS PACIENTES CON CÁNCER O NEFROPATÍA CRÓNICA (CONTINUACIÓN):

- Llame al proveedor de atención médica o busque ayuda médica inmediatamente si tiene alguno de estos síntomas:
  - Dolor de pecho
  - Problemas para respirar o falta de aliento
  - Dolor en las piernas con o sin hinchazón
  - Palidez y frío en un brazo o una pierna
  - Confusión repentina, problemas para hablar o para comprender el habla de los demás
  - Adormecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo
  - Dificultad repentina para ver
  - Problemas repentinos para caminar, mareos, pérdida del equilibrio o coordinación
  - Pérdida de consciencia (desmayo)
  - El acceso vascular para hemodiálisis deja de funcionar

Si decide tomar RETACRIT®, su proveedor de atención médica debe recetarle la dosis más pequeña de RETACRIT® que sea necesaria para reducir la probabilidad de que necesite transfusiones de glóbulos rojos.

### ¿QUIÉN NO DEBE TOMAR RETACRIT®?

No tome RETACRIT® si:

- Tiene cáncer y su proveedor de atención médica no le ha aconsejado sobre el tratamiento con RETACRIT®
- Tiene presión arterial alta no controlada (hipertensión no controlada)
- Su proveedor de atención médica le ha indicado que tiene o ha tenido algún tipo de anemia llamada aplasia pura de glóbulos rojos (Pure Red Cell Aplasia, PRCA) que comienza después del tratamiento con RETACRIT® u otros medicamentos con proteínas eritropoyetina
- Ha tenido una reacción alérgica grave a RETACRIT® u otros productos de epoetina alfa

### No administre RETACRIT® de viales de dosis múltiples a:

- Mujeres embarazadas o amamantando
- Bebés

**Consulte la Información de seguridad importante y las Indicaciones en las páginas de 8 y 10 y la Información de prescripción completa adjunta, incluidos los RECUADROS DE ADVERTENCIAS y la Guía del medicamento en las páginas de 12 a 54.**

## ¿QUÉ DEBO DECIRLE A MI PROVEEDOR DE ATENCIÓN MÉDICA ANTES DE TOMAR RETACRIT®?

Puede que RETACRIT® no sea adecuado para usted. **Informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas**, incluido si:

- Tiene una cardiopatía.
- Tiene presión arterial alta.
- Ha tenido una convulsión (convulsión) o accidente cerebrovascular.
- Tiene fenilcetonuria, ya que RETACRIT® contiene fenilalanina (un componente del aspartamo).
- Recibe tratamiento de diálisis.
- Tiene cualquier otra afección médica.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si RETACRIT® puede dañar a su bebé en gestación. Hable con su proveedor de atención médica sobre posibles opciones de embarazo y anticoncepción que sean adecuadas para usted.
- Está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si RETACRIT® pasa a la leche materna.

Informe a su proveedor de atención médica sobre todos los medicamentos que toma incluidos los medicamentos con receta y de venta libre, vitaminas y suplementos herbarios.

## ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS DE RETACRIT®?

RETACRIT® puede causar efectos secundarios graves.

- **Vea “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre RETACRIT®?”**
- **Presión arterial alta.** La presión arterial alta es un efecto secundario frecuente de RETACRIT® en personas con nefropatía crónica. Su presión arterial puede aumentar o ser difícil de controlar con medicamentos para la presión arterial mientras toma RETACRIT®. Esto puede ocurrir incluso si nunca ha tenido presión arterial alta antes. El proveedor de atención médica debe comprobar su presión arterial con frecuencia. Si su presión arterial sube, su proveedor de atención médica puede recetarle medicamentos nuevos o más medicamentos para la presión arterial.
- **Convulsiones.** Si tiene alguna convulsión mientras toma RETACRIT®, busque ayuda médica de inmediato e informe a su proveedor de atención médica.
- **Anticuerpos contra RETACRIT®.** Su cuerpo puede producir anticuerpos contra RETACRIT®. Estos anticuerpos pueden bloquear o reducir la capacidad de su cuerpo para producir glóbulos rojos y provocarle anemia grave. Llame a su proveedor de atención médica si tiene cansancio, falta de energía, mareos o desmayos inusuales. Es posible que tenga que dejar de tomar RETACRIT®.

## INFORMACIÓN DE SEGURIDAD IMPORTANTE E INDICACIONES (CONTINUACIÓN)

### ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES EFECTOS SECUNDARIOS DE RETACRIT®? (CONTINUACIÓN)

#### RETACRIT® puede causar efectos secundarios graves (continuación)

- **Reacciones alérgicas graves.** Las reacciones alérgicas graves pueden causar erupción cutánea, picor, dificultad para respirar, sibilancias, mareos y desmayos debido a una disminución de la presión arterial, hinchazón alrededor de la boca o los ojos, pulso rápido o sudoración. Si tiene una reacción alérgica grave, deje de usar RETACRIT® y llame a su proveedor de atención médica o busque ayuda médica de inmediato.
- **Reacciones cutáneas graves.** Los signos y síntomas de reacciones cutáneas graves con RETACRIT® pueden incluir: erupción cutánea con picazón, ampollas, llagas en la piel, descamación o áreas de piel que se desprenden. Si tiene algún signo o síntoma de una reacción cutánea grave, deje de usar RETACRIT® y llame a su proveedor de atención médica o busque ayuda médica inmediatamente.
- **Peligros del uso de RETACRIT® a partir de viales de dosis múltiples en recién nacidos, lactantes y mujeres embarazadas o en período de lactancia.** No utilice RETACRIT® de viales de dosis múltiples en recién nacidos, lactantes y mujeres embarazadas o en período de lactancia porque RETACRIT® en estos viales contiene alcohol bencílico. Se ha demostrado que el alcohol bencílico causa daño cerebral, otros efectos secundarios graves y muerte en recién nacidos y bebés prematuros. Si utiliza RETACRIT® de viales de dosis múltiples, no debe amamantar durante al menos 2 semanas después de la última dosis. RETACRIT® que se presenta en viales de dosis única no contiene alcohol bencílico. Consulte “¿Quién no debe tomar RETACRIT®?”

Los efectos secundarios frecuentes de RETACRIT® incluyen:

- Dolor muscular, en las articulaciones o los huesos
- Fiebre
- Tos
- Mareos
- Nivel alto de azúcar en sangre
- Niveles bajos de potasio en sangre
- Escalofríos
- Enrojecimiento y dolor en el lugar de la inyección de RETACRIT®
- Erupción cutánea
- Náuseas
- Vómitos
- Bloqueo de los vasos sanguíneos
- Recuento bajo de glóbulos blancos
- Problemas para dormir
- Dificultad para tragar
- Dolor de boca
- Picor
- Dolor de cabeza
- Infección respiratoria
- Pérdida de peso
- Depresión
- Espasmos musculares

Consulte la Información de seguridad importante y las Indicaciones en las páginas de 8 y 9 y la [Información de prescripción completa adjunta, incluidos los RECUADROS DE ADVERTENCIAS y la Guía del medicamento](#) en las páginas de 12 a 54.

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de RETACRIT®. Su proveedor de atención médica puede darle una lista más completa. Informe a su proveedor de atención médica sobre cualquier efecto secundario que le moleste o que no desaparezca.

Lea la **Guía del medicamento de RETACRIT®** y coméntela con su médico.

### INDICACIONES

RETACRIT® se utiliza para tratar un número inferior al normal de glóbulos rojos (anemia) causado por:

- Nefropatía crónica en pacientes con diálisis y sin diálisis.
- Quimioterapia que se utilizará durante al menos 2 meses después de iniciar RETACRIT®.
- Un medicamento llamado zidovudina (AZT) utilizado para tratar la infección por VIH.

RETACRIT® también puede utilizarse para reducir la posibilidad de que necesite transfusiones de glóbulos rojos (RBC) si se programa para determinadas cirugías en las que se espera mucha pérdida de sangre.

RETACRIT® no debe utilizarse para el tratamiento de la anemia:

- Si tiene cáncer y no recibirá quimioterapia que pueda causar anemia.
- Si tiene un cáncer que tiene una probabilidad alta de curarse
- Si su anemia causada por el tratamiento con quimioterapia puede controlarse mediante transfusión de glóbulos rojos.
- En lugar del tratamiento de urgencia para la anemia (transfusiones de glóbulos rojos).

No se ha demostrado que RETACRIT® mejore la calidad de vida, la fatiga o el bienestar.

RETACRIT® no debe utilizarse para reducir la probabilidad de transfusiones de glóbulos rojos si:

- Tiene programada una intervención quirúrgica para su corazón o vasos sanguíneos.
- Es capaz y está dispuesto a donar sangre antes de la cirugía.

**Se recomienda que notifique los eventos adversos relacionados con los productos de Pfizer llamando al 1-800-438-1985 (solo EE. UU.). Si lo prefiere, puede comunicarse directamente con la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los EE. UU. Visite [www.fda.gov/MedWatch](http://www.fda.gov/MedWatch) o llame al 1-800-FDA-1088.**





INJECTION  
**Retacrit**<sup>®</sup>  
*epoetin alfa-epbx*  


Consulte la Información de seguridad importante y las Indicaciones en las páginas de 8 a 10 y la [Información de prescripción completa adjunta, incluidos los RECUADROS DE ADVERTENCIAS](#) en las páginas de 12 a 54.

RETACRIT es una marca comercial registrada de Pfizer Inc.

Epogen<sup>®</sup> (epoetina alfa) es una marca comercial registrada de Amgen Inc.

Procrit<sup>®</sup> (epoetina alfa) es una marca comercial registrada de Janssen Products, LP.

## ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar RETACRIT de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de RETACRIT.

Inyección de RETACRIT® (epoetina alfa-epbx) para uso intravenoso o subcutáneo Aprobación inicial en los EE. UU.: 2018

RETACRIT (epoetina alfa-epbx) es un medicamento biosimilar\* a EPOGEN/PROCRIT (epoetina alfa)

### ADVERTENCIA: LOS AEE AUMENTAN EL RIESGO DE MUERTE, INFARTO DE MIOCARDIO, ACCIDENTE CEREBROVASCULAR, TROMBOEMBOLIA VENOSA, TROMBOSIS DEL ACCESO VASCULAR Y PROGRESIÓN O RECURRENCIA TUMORAL

• Consulte toda la información de prescripción para ver la advertencia completa en el recuadro.

#### Nefropatía crónica:

- En ensayos controlados, los pacientes experimentaron mayores riesgos de muerte, reacciones cardiovasculares adversas graves y accidente cerebrovascular cuando se administraron agentes estimulantes de la eritropoyesis (AEE) para alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 11 g/dl (5.1).
- Ningún ensayo ha identificado un nivel objetivo de hemoglobina, dosis de AEE o estrategia de dosificación que no aumente estos riesgos (2.2).
- Utilice la dosis más baja de RETACRIT que sea suficiente para reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos (Red Blood Cell, RBC) (5.1).

#### Cáncer:

- Los AEE acortaron la supervivencia general o aumentaron el riesgo de progresión o recurrencia tumoral en estudios clínicos de pacientes con cáncer de mama, pulmonar de células no pequeñas, de cabeza y cuello, linfático y cervicouterino (5.2).
- Utilice la dosis más baja para evitar transfusiones de glóbulos rojos (2.4).
- Utilice AEE solo para la anemia por quimioterapia mielosupresora (1.3).
- Los AEE no están indicados para pacientes que reciben quimioterapia mielosupresora cuando el resultado previsto es la cura (1.5).
- Se deben discontinuar después de completar un curso de quimioterapia (2.4).

#### Pericirugía:

- Debido al aumento del riesgo de trombosis venosa profunda (TVP), se recomienda profilaxis de TVP (5.1).

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

Posología y administración, Información importante sobre la dosificación (2.1, 2.6)	6/2020
Contraindicaciones (4)	6/2020
Advertencias y precauciones, riesgo de reacciones adversas graves a causa del conservante de alcohol bencílico (5.9)	6/2020

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

RETACRIT es un agente estimulante de la eritropoyesis (AEE) indicado para lo siguiente:

- Tratamiento de anemia a causa de
  - o Nefropatía crónica (NC) en pacientes sometidos a diálisis y no sometidos a diálisis (1.1).
  - o Zidovudina en pacientes con infección por VIH (1.2).
  - o Los efectos de la quimioterapia mielosupresora concomitante y, al inicio, hay un mínimo de dos meses adicionales de quimioterapia programada (1.3).
- Reducción de las transfusiones alogénicas de glóbulos rojos en pacientes sometidos a cirugía electiva no cardíaca y no vascular (1.4).

#### Limitaciones de uso

No se ha demostrado que RETACRIT mejore la calidad de vida, la fatiga o el bienestar del paciente (1.5).

RETACRIT no está indicado para su 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 que reciben quimioterapia mielosupresora cuando el resultado previsto es la cura (1.5).
- En pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora en los

que la anemia se puede tratar mediante transfusión (1.5).

- En pacientes programados para cirugía que están dispuestos a donar sangre autóloga (1.5).
- En pacientes sometidos a cirugía cardíaca o vascular (1.5).
- Como sustituto de las transfusiones de glóbulos rojos en pacientes que requieren la corrección inmediata de la anemia (1.5).

### ----- POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN -----

- Evalúe el estado del hierro antes y durante el tratamiento, y mantenga la repleción de hierro. Corrija o excluya otras causas de anemia antes de iniciar el tratamiento (2.1).
- En mujeres embarazadas, mujeres lactantes, neonatos, bebés: utilice solo viales de dosis única (2.1).
- Pacientes con NC: Dosis inicial: de 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 sometidos a hemodiálisis (2.2).
- Pacientes tratados con zidovudina debido a infección por VIH: 100 unidades/kg 3 veces a la semana (2.3).
- Pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia: 40,000 unidades semanales o 150 unidades/kg 3 veces a la semana (adultos); 600 unidades/kg por vía intravenosa a la semana (pacientes pediátricos  $\geq 5$  años) (2.4).
- Pacientes sometidos a cirugía: 300 unidades/kg/día al 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 multidosis con alcohol bencílico (3).

### ----- CONTRAINDICACIONES -----

- Hipertensión no controlada (4).
- Aplasia pura de glóbulos rojos (Pure Red Cell Aplasia, PRCA) que comienza después del tratamiento con RETACRIT u otros fármacos con proteína eritropoyetina (4).
- Reacciones alérgicas graves a RETACRIT u otros productos de epoetina alfa (4).
- Uso de viales de dosis múltiples que contienen alcohol bencílico en neonatos, lactantes, mujeres embarazadas y mujeres lactantes (4).

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

- Aumento de la mortalidad, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y tromboembolia: El uso de AEE para alcanzar un nivel de hemoglobina de más de 11 g/dl aumenta el riesgo de reacciones cardiovasculares adversas graves y no se ha demostrado que proporcione beneficios adicionales (5.1 y 14.1). Tenga precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular coexistentes (5.1).
- Aumento de la mortalidad o aumento del riesgo de progresión o recurrencia tumoral en pacientes con cáncer (5.2).
- Hipertensión: controle la hipertensión antes de iniciar el tratamiento y durante el tratamiento con RETACRIT (5.3).
- Convulsiones: los productos con epoetina alfa aumentan el riesgo de convulsiones en pacientes con NC (5.4). Aumente el monitoreo de estos pacientes para detectar cambios en la frecuencia de las convulsiones o síntomas premonitorios (5.4).
- PRCA: si se desarrolla anemia grave y recuento bajo de reticulocitos durante el tratamiento con RETACRIT, se debe suspender el tratamiento con RETACRIT y evaluar la PRCA (5.6).
- Reacciones alérgicas graves: discontinúe RETACRIT y trate las reacciones (5.7).
- Reacciones cutáneas graves: discontinúe RETACRIT (5.8).
- Fenilcetonúricos: contiene fenilalanina (5.10).

### ----- REACCIONES ADVERSAS -----

- Pacientes con NC: las reacciones adversas en  $\geq 5$  % de los pacientes tratados con epoetina alfa en los estudios clínicos fueron hipertensión, artralgia, espasmo muscular, pirexia, mareos, mal funcionamiento del dispositivo médico, oclusión vascular e infección de las vías respiratorias superiores (6.1).
- Pacientes tratados con zidovudina debido a infección por VIH: las reacciones adversas en  $\geq 5$  % de los pacientes tratados con epoetina alfa en los estudios clínicos fueron pirexia, tos, erupción e irritación en el lugar de inyección (6.1).
- Pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia: las reacciones adversas

en  $\geq 5$  % de los pacientes tratados con epoetina alfa en estudios clínicos fueron náuseas, vómitos, mialgia, artralgia, estomatitis, tos, disminución de peso, leucopenia, dolor óseo, erupción cutánea, hiperglucemia, insomnio, dolor de cabeza, depresión, disfagia, hipopotasemia y trombosis (6.1).

- Pacientes sometidos a cirugía: las reacciones adversas en  $\geq 5$  % de los pacientes tratados con epoetina alfa en los estudios clínicos fueron náuseas, vómitos, prurito, dolor de cabeza, dolor en el lugar de inyección, escalofríos, trombosis venosa profunda, tos e hipertensión (6.1).

**Para notificar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, póngase en contacto con Hospira, Inc., una empresa de Pfizer, llamando al 1-800-438-1985, o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA), llamando al 1-800- FDA-1088, o enviando un mensaje de correo electrónico a**

[www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).

## **Consulte la sección 17 de la Guía del medicamento e INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES.**

\*Biosimilar significa que el medicamento biológico está aprobado en función de los datos que demuestran que es muy parecido a un medicamento biológico aprobado por la FDA, conocido como medicamento de referencia, y que no hay diferencias clínicamente significativas entre el medicamento biosimilar y el medicamento de referencia. Se ha demostrado la biosimilitud de RETACRIT para las condiciones de uso (p. ej., indicaciones, régimen de administración de dosis), concentraciones, formas farmacéuticas y vías de administración descritas en la información de prescripción completa.

**Revised: 8/2020**

---

### **INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\***

**ADVERTENCIA: LOS AEE AUMENTAN EL RIESGO DE MUERTE, INFARTO DE MIOCARDIO, ACCIDENTE CEREBROVASCULAR, TROMBOEMBOLIA VENOSA, TROMBOSIS DEL ACCESO VASCULAR Y PROGRESIÓN O RECURRENCIA TUMORAL**

#### **1 INDICACIONES Y USO**

- 1.1 Anemia a causa de nefropatía crónica
- 1.2 Anemia a causa de zidovudina en pacientes con infección por VIH
- 1.3 Anemia a causa de la quimioterapia en pacientes con cáncer
- 1.4 Reducción de las transfusiones alogénicas de glóbulos rojos en pacientes sometidos a cirugía electiva no cardíaca y no vascular
- 1.5 Limitaciones de uso

#### **2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

- 2.1 Información importante sobre la dosificación
- 2.2 Pacientes con nefropatía crónica
- 2.3 Pacientes con infección por VIH tratados con zidovudina
- 2.4 Pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia
- 2.5 Pacientes sometidos a cirugía
- 2.6 Preparación y administración

#### **3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

#### **4 CONTRAINDICACIONES**

#### **5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Aumento de la mortalidad, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y tromboembolia
- 5.2 Aumento de la mortalidad o aumento del riesgo de progresión o recurrencia tumoral en pacientes con cáncer
- 5.3 Hipertensión
- 5.4 Convulsiones
- 5.5 Falta o pérdida de respuesta de hemoglobina a RETACRIT
- 5.6 Aplasia pura de glóbulos rojos
- 5.7 Reacciones alérgicas graves

5.8 Reacciones cutáneas graves

5.9 Riesgo de reacciones adversas graves debido al conservante de alcohol bencílico

5.10 Riesgos en pacientes con fenilcetonuria

5.11 Manejo de la 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 PRECLÍNICA**

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

#### **14 ESTUDIOS CLÍNICOS**

- 14.1 Pacientes con nefropatía crónica
- 14.2 Pacientes con infección por VIH tratados con zidovudina
- 14.3 Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia
- 14.4 Pacientes sometidos a cirugía

#### **16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENA Y SE MANIPULA**

#### **17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES**

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

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

**ADVERTENCIA: LOS AEE AUMENTAN EL RIESGO DE MUERTE, INFARTO DE MIOCARDIO, ACCIDENTE CEREBROVASCULAR, TROMBOEMBOLIA VENOSA, TROMBOSIS DEL ACCESO VASCULAR Y PROGRESIÓN O RECURRENCIA TUMORAL**

### *Nefropatía crónica:*

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

### *Cáncer:*

- Los AEE acortaron la supervivencia general o aumentaron el riesgo de progresión o recurrencia tumoral en estudios clínicos de pacientes con cáncer de mama, pulmonar de células no pequeñas, de cabeza y cuello, linfático y cervicouterino (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*).
- Para reducir estos riesgos, así como el riesgo de reacciones cardiovasculares y tromboembólicas graves, utilice la dosis más baja necesaria para evitar transfusiones de glóbulos rojos (*consulte Posología y administración [2.4]*).
- Utilice AEE solo para la anemia por quimioterapia mielosupresora (*consulte Indicaciones y uso [1.3]*).
- Los AEE no están indicados para pacientes que reciben quimioterapia mielosupresora cuando el resultado previsto es la cura (*consulte Indicaciones y uso [1.5]*).
- Se debe discontinuar después de completar un curso de quimioterapia (*consulte Posología y administración [2.4]*).

### *Pericirugía:*

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

## 1 INDICACIONES Y USO

### 1.1 Anemia a causa de nefropatía crónica

RETACRIT está indicado para el tratamiento de la anemia a causa de nefropatía crónica (NC), incluidos los pacientes que reciben diálisis y los que no reciben diálisis, para reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos (RBC).

### 1.2 Anemia a causa de zidovudina en pacientes con infección por VIH

RETACRIT está indicado para el tratamiento de la anemia a causa de zidovudina administrada en dosis  $\leq 4,200$  mg/semana en pacientes con infección por VIH con niveles endógenos de eritropoyetina en suero de  $\leq 500$  mUnidades/ml.

### 1.3 Anemia a causa de la quimioterapia en pacientes con cáncer

RETACRIT está indicado para el tratamiento de la anemia en pacientes con neoplasias malignas no mieloides en los que la anemia se debe al efecto de la quimioterapia mielosupresora concomitante y, al inicio, hay un mínimo de dos meses adicionales de quimioterapia programada.

#### **1.4 Reducción de las transfusiones alogénicas de glóbulos rojos en pacientes sometidos a cirugía electiva no cardíaca y no vascular**

RETACRIT está indicado para reducir la necesidad de transfusiones alogénicas de glóbulos rojos en pacientes con hemoglobina perioperatoria de  $>10$  a  $\leq 13$  g/dl que tienen un alto riesgo de pérdida de sangre perioperatoria por cirugía electiva no cardíaca y no vascular. RETACRIT no está indicado para pacientes que están dispuestos a donar sangre autóloga antes de la operación.

#### **1.5 Limitaciones de uso**

No se ha demostrado que RETACRIT mejore la calidad de vida, la fatiga o el bienestar del paciente. RETACRIT no está indicado para su 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 previsto es la cura.
- En pacientes con cáncer que reciben quimioterapia mielosupresora en los que la anemia se puede tratar mediante transfusión.
- En pacientes programados para cirugía que están dispuestos a donar sangre autóloga.
- En pacientes sometidos a cirugía cardíaca o vascular.
- Como sustituto de las transfusiones de glóbulos rojos en pacientes que requieren la corrección inmediata de la anemia.

## **2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN**

### **2.1 Información importante sobre la dosificación**

#### Evaluación de las reservas de hierro y los factores nutricionales

Evalúe el estado del hierro en todos los pacientes antes y durante el tratamiento. Administre tratamiento complementario de hierro cuando la ferritina sérica sea inferior a 100  $\mu\text{g/l}$  o cuando la saturación de transferrina sérica sea inferior al 20 %. La mayoría de los pacientes con NC necesitarán hierro complementario durante el curso de la terapia con AEE.

#### Monitoreo de la respuesta al tratamiento

Corrija o excluya otras causas de anemia (p. ej., deficiencia de vitaminas, afecciones metabólicas o inflamatorias crónicas, hemorragia, etc.) antes de iniciar la administración de RETACRIT. Tras el inicio del tratamiento y después de cada ajuste de la dosis, controle la hemoglobina semanalmente hasta que el nivel de hemoglobina sea estable y suficiente para minimizar la necesidad de transfusión de glóbulos rojos.

#### Selección de la formulación

En mujeres embarazadas, mujeres lactantes, neonatos y lactantes utilice solo viales de dosis única (la formulación sin alcohol bencílico) (*consulte Contraindicaciones [4] y Uso en poblaciones específicas [8.1, 8.2 y 8.4]*).

### **2.2 Pacientes con nefropatía crónica**

En ensayos controlados, los pacientes experimentaron mayores riesgos de muerte, reacciones adversas cardiovasculares graves y accidente cerebrovascular cuando se administraron agentes estimulantes de la

eritropoyesis (AEE) para alcanzar un nivel de hemoglobina superior a 11 g/dl. Ningún ensayo ha identificado un nivel objetivo de hemoglobina, dosis de AEE o estrategia de dosificación que no aumente estos riesgos. Individualice la dosis y utilice la dosis más baja de RETACRIT que sea suficiente para reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*). Los médicos y los pacientes deben ponderar los posibles beneficios de reducir las transfusiones frente al aumento del riesgo de muerte y otras reacciones adversas cardiovasculares graves (*consulte la advertencia del recuadro y la sección Estudios clínicos [14]*).

Para todos los pacientes con nefropatía crónica:

Al iniciar o ajustar el tratamiento, monitoree los niveles de hemoglobina al menos semanalmente hasta que se establezcan y luego, al menos mensualmente. Al ajustar la terapia, considere la tasa de aumento de hemoglobina, la tasa de disminución, la capacidad de respuesta a los AEE y la variabilidad de la hemoglobina. Una única desviación de la hemoglobina no necesariamente requiere un cambio en la dosis.

- No aumente la dosis con más frecuencia que una vez cada 4 semanas. Las reducciones de dosis pueden ocurrir con más frecuencia. Evite los ajustes frecuentes de dosis.
- Si la hemoglobina aumenta rápidamente (p. ej., más de 1 g/dl en cualquier periodo de 2 semanas), reduzca la dosis de RETACRIT en un 25 % o más, según fuera necesario para reducir las respuestas rápidas.
- En el caso de los pacientes que no responden adecuadamente, si la hemoglobina no ha aumentado más de 1 g/dl después de 4 semanas de tratamiento, aumente la dosis en un 25 %.
- En el caso de los pacientes que no responden adecuadamente durante un periodo de aumento gradual de 12 semanas, es poco probable que el aumento de la dosis de RETACRIT mejore la respuesta y pueda aumentar los riesgos. Utilice la dosis más baja que mantenga un nivel de hemoglobina suficiente para reducir la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos. Evalúe otras causas de anemia. Discontinúe RETACRIT si la respuesta no mejora.

En pacientes adultos con NC sometidos a diálisis:

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

En pacientes adultos con NC no sometidos a diálisis:

- Considere iniciar el tratamiento con RETACRIT 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 que se necesita una transfusión de glóbulos rojos;
- y
  - un objetivo es la reducción del riesgo de aloinmunización u otros riesgos relacionados con transfusiones de glóbulos rojos.
- Si el nivel de hemoglobina supera los 10 g/dl, reduzca o interrumpa la dosis de RETACRIT y utilice la dosis más baja de RETACRIT que sea 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 pacientes pediátricos con NC:

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

Al tratar a pacientes con nefropatía crónica y cáncer, los médicos deben consultar las *Advertencias y precauciones* (5.1 y 5.2).

### **2.3 Pacientes con infección por VIH tratados con zidovudina**

#### Dosis inicial

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

#### Ajuste de la dosis

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

Discontinúe RETACRIT si no se alcanza un aumento de la hemoglobina a una dosis de 300 unidades/kg durante 8 semanas.

### **2.4 Pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia**

Inicie RETACRIT en pacientes que reciben quimioterapia contra el cáncer solo si la hemoglobina es inferior a 10 g/dl y si hay un mínimo de dos meses más de quimioterapia programada.

Utilice la dosis más baja de RETACRIT necesaria para evitar transfusiones de glóbulos rojos. Dosis inicial recomendada

Adultos:

- 150 unidades/kg por vía subcutánea 3 veces a la semana hasta la finalización de un curso de quimioterapia o
- 40,000 unidades por vía subcutánea a la semana hasta la finalización de un ciclo de quimioterapia.
- Pacientes pediátricos (de 5 a 18 años):
- 600 unidades/kg por vía intravenosa semanalmente hasta la finalización de un curso de quimioterapia.

#### Reducción de la dosis

Reduzca la dosis en un 25 % en los siguientes casos:

- Si la hemoglobina aumenta más de 1 g/dl en cualquier periodo de 2 semanas.
- Si la hemoglobina alcanza un nivel necesario para evitar la transfusión de glóbulos rojos.

Suspenda la dosis si la hemoglobina supera un nivel necesario para evitar la transfusión de glóbulos rojos. Reinicie la terapia con una dosis un 25 % inferior a la dosis anterior cuando la hemoglobina alcance un nivel en el que puedan ser necesarias transfusiones de glóbulos rojos.

### Aumento de la dosis

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

- 300 unidades/kg tres veces a la semana en adultos o
- 60,000 unidades semanales en adultos
- 900 unidades/kg (máximo 60,000 unidades) semanalmente en pacientes pediátricos

Después de 8 semanas de terapia, si no hay respuesta medida por los niveles de hemoglobina o si siguen necesitándose transfusiones de glóbulos rojos, discontinúe RETACRIT.

### **2.5 Pacientes sometidos a cirugía**

Los regímenes de RETACRIT recomendados son los siguientes:

- 300 unidades/kg al día por vía subcutánea durante 15 días en total: administradas una vez al día durante 10 días antes de la cirugía, el día de la cirugía y durante 4 días después 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 profilaxis de trombosis venosa profunda durante el tratamiento con RETACRIT (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

### **2.6 Preparación y administración**

- No lo agite. No utilice RETACRIT si se agitó o si está congelado.
- Proteja los viales de la luz.
- Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente antes de la administración para detectar partículas y decoloración. No utilice ningún vial que exhiba partículas o decoloración.
- Deseche las porciones no utilizadas de RETACRIT en viales sin conservantes. No vuelva a usar los viales sin conservantes.
- Guarde las porciones no utilizadas de RETACRIT en viales de dosis múltiples a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F). Deséchelos 21 días después del uso inicial.
- No lo diluya. No lo mezcle con otras soluciones farmacológicas.

## **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 RETACRIT como líquido transparente e incoloro en viales de dosis única.
- 20,000 unidades/2 ml (10,000 unidades/ml) y 20,000 unidades/ml de RETACRIT como líquido transparente e incoloro en viales de dosis múltiples (contiene alcohol bencílico).

## **4 CONTRAINDICACIONES**

RETACRIT está contraindicado en pacientes con los siguientes trastornos:

- Hipertensión no controlada (*consulte Advertencias y precauciones [5.3]*).
- Aplasia pura de glóbulos rojos (pure red cell aplasia, PRCA) que comienza después del tratamiento con RETACRIT u otros fármacos con proteínas de eritropoyetina (*consulte Advertencias y precauciones [5.6]*).
- Reacciones alérgicas graves a RETACRIT u otros productos de epoetina alfa (*consulte Advertencias y precauciones [5.7]*).

RETACRIT en viales de dosis múltiples contiene alcohol bencílico y está contraindicado para los siguientes tipos de pacientes:

- Neonatos, lactantes, mujeres embarazadas y mujeres lactantes (*consulte Advertencias y precauciones [5.9], Uso en poblaciones específicas [8.1, 8.2 y 8.4]*).

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Aumento de la mortalidad, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y tromboembolia

- En ensayos clínicos controlados de pacientes con NC que comparaban objetivos de hemoglobina más altos (13-14 g/dl) con objetivos más bajos (9-11.3 g/dl), epoetina alfa y otros AEE aumentaron el riesgo de muerte, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, trombosis del acceso vascular de hemodiálisis y otros eventos tromboembólicos en los grupos de objetivos más altos.
- El uso de AEE para alcanzar un nivel de hemoglobina objetivo de más de 11 g/dl aumenta el riesgo de reacciones cardiovasculares adversas graves y no se ha demostrado que proporcione beneficios adicionales (*consulte Estudios clínicos [14.1]*). Tenga precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular y accidente cerebrovascular coexistentes (*consulte Posología y administración [2.2]*). Los pacientes con NC y respuesta insuficiente de hemoglobina a la terapia con AEE pueden tener un riesgo aún mayor de reacciones cardiovasculares y mortalidad que otros pacientes. Una tasa de aumento de la hemoglobina superior a 1 g/dl durante 2 semanas puede contribuir a estos riesgos.
- En ensayos clínicos controlados de pacientes con cáncer, epoetina alfa y otros AEE aumentaron los riesgos de muerte y reacciones adversas cardiovasculares graves. Estas reacciones adversas incluyeron infarto de miocardio y accidente cerebrovascular.
- En ensayos clínicos controlados, los AEE aumentaron el riesgo de muerte en pacientes sometidos a cirugía de injerto de revascularización coronaria (Coronary Artery Bypass Graft, CABG) y el riesgo de trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos.

El diseño y los resultados generales de los 3 ensayos grandes que comparan los objetivos de hemoglobina más altos y más bajos se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1. Ensayos controlados aleatorizados que muestran resultados cardiovasculares adversos en pacientes con NC**

	<b>Estudio de hematocrito normal (NHS) (N = 1265)</b>	<b>CHOIR (N = 1432)</b>	<b>TREAT (N = 4038)</b>
<b>Periodo del ensayo</b>	1993 a 1996	2003 a 2006	2004 a 2009
<b>Población</b>	Pacientes con NC sometidos a hemodiálisis con insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad de arteria coronaria coexistente, hematocrito 30 ± 3 % con epoetina alfa	Pacientes con NC que no reciben diálisis con hemoglobina <11 g/dl de epoetina alfa no administrada previamente	Pacientes con NC que no reciben diálisis y con diabetes tipo II, hemoglobina ≤11 g/dl
<b>Objetivo de hemoglobina; superior frente a inferior</b>	14.0 frente a 10.0	13.5 frente a 11.3	13.0 frente a >9.0

(g/dl)			
<b>Mediana (Q1, Q3) del nivel de hemoglobina alcanzado (g/dl)</b>	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)
<b>Criterio de valoración principal</b>	Mortalidad por cualquier causa o IM no mortal	Mortalidad por cualquier causa, IM, hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva o accidente cerebrovascular	Mortalidad por cualquier causa, IM, isquemia miocárdica, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular
<b>Cociente de riesgo o riesgo relativo (IC del 95 %)</b>	1.28 (1.06-1.56)	1.34 (1.03-1.74)	1.05 (0.94-1.17)
<b>Resultado adverso para el grupo objetivo más alto</b>	Mortalidad por cualquier causa	Mortalidad por cualquier causa	Accidente cerebrovascular
<b>Cociente de riesgo o riesgo relativo (IC del 95 %)</b>	1.27 (1.04 a 1.54)	1.48 (0.97 a 2.27)	1.92 (1.38 a 2.68)

#### Pacientes con nefropatía crónica

Estudio de hematocrito normal (Normal Hematocrit Study, NHS): se diseñó un estudio prospectivo, aleatorizado y abierto de 1265 pacientes con nefropatía crónica que recibían diálisis con evidencia documentada de insuficiencia cardíaca congestiva o cardiopatía isquémica para comprobar la hipótesis de que un hematocrito (Hct) objetivo más alto daría lugar a mejores resultados en comparación con un Hct objetivo inferior. En este estudio, los pacientes fueron aleatorizados al tratamiento con epoetina alfa con el objetivo de hemoglobina de mantenimiento de  $14 \pm 1$  g/dl o  $10 \pm 1$  g/dl. El ensayo finalizó de forma anticipada con hallazgos de seguridad adversos de mayor mortalidad en el grupo con hematocrito objetivo alto. Se observó una mayor mortalidad (35 % frente al 29 %) en los pacientes aleatorizados a una hemoglobina objetivo de 14 g/dl que en los pacientes aleatorizados a una hemoglobina objetivo de 10 g/dl. Para la mortalidad por cualquier causa, el CR = 1.27; IC del 95 % (1.04, 1.54);  $p = 0.018$ . La incidencia de infarto de miocardio no mortal, trombosis de acceso vascular y otros acontecimientos trombóticos también fue mayor en el grupo aleatorizado a una hemoglobina objetivo de 14 g/dl.

CHOIR: en un ensayo prospectivo aleatorizado, se aleatorizó a 1432 pacientes con anemia a causa de NC que no se sometían a diálisis y que no habían recibido previamente tratamiento con epoetina alfa a un tratamiento con epoetina alfa con un objetivo de concentración de hemoglobina de mantenimiento de 13.5 g/dl o 11.3 g/dl. El ensayo finalizó de forma anticipada con hallazgos de seguridad adversos. Se produjo un evento cardiovascular grave (muerte, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca congestiva) en 125 de los 715 pacientes (18 %) del grupo de hemoglobina más alta en comparación con 97 de los 717 pacientes (14 %) del grupo de hemoglobina más baja (cociente de riesgo [CR] 1.34, IC del 95 %: 1.03, 1.74;  $p = 0.03$ ).

TREAT: ensayo prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de 4038 pacientes con NC que no recibían diálisis (TFGe de 20-60 ml/min), anemia (niveles de hemoglobina  $\leq 11$  g/dl) y diabetes mellitus tipo 2. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con darbepoetina alfa o un placebo equivalente. Los pacientes del grupo de placebo también recibieron darbepoetina alfa cuando sus niveles de hemoglobina estaban por debajo de 9 g/dl. Los objetivos del ensayo eran

demostrar el beneficio del tratamiento con darbepoetina alfa sobre la anemia hasta un nivel de hemoglobina objetivo de 13 g/dl, en comparación con un grupo de “placebo”, al reducir la aparición de cualquiera de los dos criterios de valoración principales:

(1) un criterio de valoración cardiovascular compuesto de mortalidad por cualquier causa o un evento cardiovascular especificado (isquemia de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, IM y accidente cerebrovascular) o (2) un criterio de valoración renal compuesto de mortalidad por cualquier causa o progresión a nefropatía terminal. Los riesgos generales para cada uno de los dos criterios de valoración principales (el compuesto cardiovascular y el compuesto 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 comparación con el grupo de placebo: tasa anualizada de accidentes cerebrovasculares del 2.1 % frente al 1.1 %, respectivamente, CR de 1.92; IC del 95 %: 1.38, 2.68;  $p < 0.001$ . El riesgo relativo de accidente cerebrovascular fue especialmente alto en los pacientes con un accidente cerebrovascular previo: tasa anualizada de accidentes cerebrovasculares del 5.2 % en el grupo tratado con darbepoetina alfa y del 1.9 % en el grupo de placebo, CR: 3.07; IC del 95 %: 1.44, 6.54. Además, entre los sujetos tratados con darbepoetina alfa con antecedentes de cáncer, hubo más muertes por todas las causas y más muertes adjudicadas al cáncer, en comparación con el grupo de control.

#### Pacientes con cáncer

Se produjo un aumento de la incidencia de reacciones tromboembólicas, algunas graves y potencialmente mortales, en pacientes con cáncer tratados con AEE.

En un estudio aleatorizado y controlado con placebo (Estudio 2 en la Tabla 2 [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]) de 939 mujeres con cáncer de mama metastásico que recibieron quimioterapia, las pacientes recibieron epoetina alfa o placebo semanalmente durante un máximo de un año. Este estudio se diseñó para demostrar que la supervivencia era superior cuando se administraba epoetina alfa para prevenir la anemia (para mantener los niveles de hemoglobina entre 12 y 14 g/dl o el hematocrito entre el 36 % y el 42 %). Este estudio finalizó de forma prematura cuando los resultados provisionales demostraron una mayor mortalidad a los 4 meses (8.7 % frente al 3.4 %) y una mayor tasa de reacciones trombóticas mortales (1.1 % frente al 0.2 %) en los primeros 4 meses del estudio entre los pacientes tratados con epoetina alfa. En función de las estimaciones de Kaplan-Meier, en el momento de la finalización del estudio, la supervivencia a los 12 meses fue menor en el grupo de epoetina alfa que en el grupo de placebo (70 % frente al 76 %; CR 1.37, IC del 95 %: 1.07, 1.75;  $p = 0.012$ ).

#### Pacientes sometidos a cirugía

Se demostró un aumento de la incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes que recibían epoetina alfa sometidos a procedimientos ortopédicos quirúrgicos (*consulte Reacciones adversas [6.1]*). En un estudio aleatorizado y controlado, 680 pacientes adultos que no recibían anticoagulación profiláctica y que se sometieron a cirugía de columna fueron aleatorizados para recibir 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 el tratamiento del estándar de atención ( $n = 340$ ), o para recibir el tratamiento del estándar de atención solo ( $n = 340$ ). Se observó una mayor incidencia de TVP, determinada por ecografía Doppler color o por síntomas clínicos, en el grupo de epoetina alfa (16 pacientes [4.7 %]) en comparación con el grupo del estándar de atención (7 pacientes [2.1 %]). Además de los 23 pacientes con TVP incluidos en el análisis principal, 19 pacientes (2.8 %) ( $n = 680$ ) experimentaron otro evento trombovascular (ETV) (12 [3.5 %] en el grupo de epoetina alfa y 7 [2.1 %] en el grupo del estándar de atención). Se recomienda profilaxis de la trombosis venosa profunda cuando se utilizan AEE para la reducción de las transfusiones de glóbulos rojos alogénicas en pacientes quirúrgicos (*consulte Posología y administración [2.5]*). Se observó un aumento de la mortalidad en un estudio aleatorizado y controlado con placebo de

epoetina alfa en pacientes adultos sometidos a cirugía de CABG (7 muertes en 126 pacientes aleatorizados a epoetina alfa frente a ninguna muerte entre 56 pacientes que recibieron placebo). Cuatro de estas muertes se produjeron durante el periodo de administración del fármaco del estudio y las 4 muertes se asociaron a eventos trombóticos.

## **5.2 Aumento de la mortalidad o aumento del riesgo de progresión o recurrencia tumoral en pacientes con cáncer**

Los AEE dieron lugar a una disminución del control locorregional/supervivencia sin progresión (SSP) o supervivencia general (SG) (consulte la Tabla 2).

Se observaron efectos adversos sobre la SSP o la SG en estudios realizados en pacientes que recibían quimioterapia para cáncer de mama (estudios 1, 2 y 4), neoplasia maligna linfoide (estudio 3) y cáncer cervicouterino (estudio 5); en pacientes con cáncer de cabeza y cuello avanzado que recibían radioterapia (estudios 6 y 7); y en pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas o diversas neoplasias malignas que no estaban recibiendo quimioterapia o radioterapia (estudios 8 y 9).

**Tabla 2. Estudios aleatorizados y controlados con reducción de la supervivencia o disminución del control locorregional**

Estudio/Tumor/ (n)	Objetivo de hemoglobina	Hemoglobina alcanzada (mediana; Q1 y Q3*)	Eficacia principal Resultado	Resultado adverso para el grupo que contenía AEE
<b>Quimioterapia</b>				
<b>Estudio 1</b> Cáncer de mama metastásico (n = 2098)	≤12 g/dl†	11.6 g/dl; 10.7, 12.1 g/dl	Supervivencia sin progresión (SSP)	Menor supervivencia sin progresión y supervivencia general
<b>Estudio 2</b> Cáncer de mama metastásico (n = 939)	12-14 g/dl	12.9 g/dl; 12.2, 13.3 g/dl	Supervivencia general a los 12 meses	Menor supervivencia a los 12 meses
<b>Estudio 3</b> Neoplasia maligna linfática (n = 344)	13-15 g/dl (M) 13-14 g/dl (F)	11 g/dl; 9.8, 12,1 g/dl	Proporción de pacientes que lograron una respuesta de hemoglobina	Menor supervivencia general
<b>Estudio 4</b> Cáncer de mama en estadio inicial (n = 733)	12.5-13 g/dl	13.1 g/dl; 12.5, 13.7 g/dl	Supervivencia sin recidivas y supervivencia general	Disminución de la supervivencia sin recidiva y la supervivencia general a los 3 años
<b>Estudio 5</b> Cáncer cervicouterino (n = 114)	12-14 g/dl	12.7 g/dl; 12.1, 13.3 g/dl	Supervivencia sin progresión y supervivencia general y control locorregional	Menor supervivencia sin progresión y supervivencia general y control locorregional a los 3 años
<b>Radioterapia sola</b>				
<b>Estudio 6</b> Cáncer de cabeza y cuello (n = 351)	≥15 g/dl (M) ≥14 g/dl (F)	No disponible	Supervivencia sin progresión locorregional	Supervivencia sin progresión y supervivencia general y control locorregional a los 5 años
<b>Estudio 7</b> Cáncer de cabeza y cuello (n = 522)	14-15.5 g/dl	No disponible	Control locorregional de la enfermedad	Menor control locorregional de la enfermedad
<b>Sin quimioterapia o radioterapia</b>				
<b>Estudio 8</b> Cáncer pulmonar de células no pequeñas (n = 70)	12-14 g/dl	No disponible	Calidad de vida	Menor supervivencia general
<b>Estudio 9</b> Neoplasia maligna no mieloide (n = 989)	12-13 g/dl	10.6 g/dl; 9.4, 11.8 g/dl	Transfusiones de glóbulos rojos	Menor supervivencia general

\* Q1 = percentil 25;

Q3 = percentil 75

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

### Menor supervivencia general

El estudio 2 se describió en la sección anterior (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*). La mortalidad a los 4 meses (8.7 % frente al 3.4 %) fue significativamente mayor en el grupo de epoetina alfa. La causa de muerte más frecuente atribuida por el investigador en los primeros 4 meses fue la progresión de la enfermedad; 28 de 41 muertes en el grupo de epoetina alfa y 13 de 16 muertes en el grupo de placebo se atribuyeron a la progresión de la enfermedad. El tiempo hasta la progresión tumoral evaluado por el investigador no fue diferente entre los 2 grupos. La supervivencia a los 12 meses fue significativamente menor en el grupo de epoetina alfa (70 % frente al 76 %; CR: 1.37, IC del 95 %: 1.07, 1.75;  $p = 0.012$ ).

El estudio 3 fue un estudio aleatorizado, doble ciego (darbepoetina alfa frente a placebo) realizado en 344 pacientes anémicos con neoplasia maligna linfática que recibieron quimioterapia. Con una mediana de seguimiento de 29 meses, las tasas de mortalidad globales fueron significativamente superiores entre los pacientes aleatorizados al grupo de darbepoetina alfa en comparación con placebo (CR 1.36, IC del 95 %: 1.02, 1.82).

El estudio 8 fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego (epoetina alfa frente a placebo) en el que los pacientes con cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado que solo recibieron radioterapia paliativa o que no recibieron tratamiento activo recibieron epoetina alfa para alcanzar y mantener niveles de hemoglobina entre 12 y 14 g/dl. Después de un análisis provisional de 70 pacientes (cantidad prevista de 300 pacientes), se observó una diferencia significativa en la supervivencia a favor de los pacientes en el grupo de placebo del estudio (mediana de supervivencia de 63 frente a 129 días; CR: 1.84;  $p = 0.04$ ).

El estudio 9 fue un estudio aleatorizado, doble ciego (darbepoetina alfa frente a placebo) en 989 pacientes anémicos con neoplasia maligna activa que no estaban recibiendo ni planeaban recibir quimioterapia ni radioterapia. No hubo evidencia de una reducción estadísticamente significativa en la proporción de pacientes que recibieron transfusiones de glóbulos rojos. La mediana de supervivencia fue menor en el grupo de tratamiento con darbepoetina alfa que en el grupo de placebo (8 meses frente a 10.8 meses; CR 1.30, IC del 95 %: 1.07, 1.57).

### Menor supervivencia sin progresión y supervivencia general

El estudio 1 fue un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico en 2,098 mujeres anémicas con cáncer de mama metastásico que recibieron quimioterapia de primera o segunda línea. Fue un estudio de no inferioridad diseñado para descartar un aumento del riesgo del 15 % en la progresión tumoral o la muerte del grupo tratado con epoetina alfa más el estándar de atención, en comparación con el estándar de atención solo. En el momento del corte de los datos clínicos, la mediana de la supervivencia sin progresión (SSP) según la evaluación del investigador de la progresión de la enfermedad fue de 7.4 meses en cada grupo (CR 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 el estándar de atención (59 % frente al 56 %) y más eventos vasculares trombóticos en el grupo de epoetina alfa más el estándar de atención (3 % frente al 1 %). En el análisis final, se notificaron 1653 muertes (79.8 % de los sujetos del grupo de epoetina alfa más el estándar de atención y 77.8 % de los sujetos del grupo del estándar de atención). La mediana de la supervivencia general en el grupo de epoetina alfa más el estándar de atención fue de 17.8 meses en comparación con 18.0 meses en el grupo del estándar de atención solo (CR: 1.07, IC del 95 %: 0.97, 1.18).

El estudio 4 fue un estudio aleatorizado, abierto, controlado y de diseño factorial en el que se administró darbepoetina alfa para prevenir la anemia en 733 mujeres que recibían tratamiento neoadyuvante para el cáncer de mama. Se realizó un análisis final después de una mediana de seguimiento de aproximadamente 3 años. La tasa de supervivencia a los 3 años fue menor (86 % frente al 90 %; CR: 1.42, IC del 95 %: 0.93, 2.18) y la tasa de supervivencia sin recidiva a los 3 años fue menor (72 % frente al 78 %; CR: 1.33, IC del 95 %: 0.99, 1.79) en el grupo tratado con darbepoetina alfa en comparación con el grupo de control.

El estudio 5 fue un estudio aleatorizado, abierto y controlado en el que se inscribió a 114 de 460 pacientes previstas con cáncer cervicouterino que recibían quimioterapia y radioterapia. Las pacientes fueron aleatorizadas para recibir epoetina alfa para mantener la hemoglobina entre 12 y 14 g/dl, o para recibir transfusiones de glóbulos rojos de apoyo, según fuera necesario. El estudio finalizó de forma prematura debido a un aumento de las reacciones adversas tromboembólicas en las pacientes tratadas con epoetina alfa en comparación con el grupo de control (19 % frente al 9 %). Tanto la recurrencia local (21 % frente al 20 %) como la recurrencia distante (12 % frente al 7 %) fueron más frecuentes en las pacientes tratadas con epoetina alfa en comparación con el control. La supervivencia sin progresión a los 3 años fue menor en el grupo tratado con epoetina alfa en comparación con el control (59 % frente al 62 %; CR: 1.06, IC del 95 %: 0.58, 1.91). La supervivencia sin progresión a los 3 años fue menor en el grupo tratado con epoetina alfa en comparación con el control (61 % frente al 71 %; CR: 1.28, IC del 95 %: 0.68, 2.42).

El estudio 6 fue un estudio aleatorizado y controlado con placebo en 351 pacientes con cáncer de cabeza y cuello a quienes se administró epoetina beta o placebo para alcanzar niveles de hemoglobina objetivos  $\geq 14$  y  $\geq 15$  g/dl para mujeres y hombres, respectivamente. La supervivencia sin progresión locorregional fue significativamente más corta en los pacientes que recibieron epoetina beta (CR 1.62, IC del 95 %: 1.22, 2.14;  $p = 0.0008$ ) con medianas de 406 días y 745 días en los grupos de epoetina beta y placebo, respectivamente. La supervivencia general fue significativamente más corta en los pacientes que recibieron epoetina beta (CR 1.39, IC del 95 %: 1.05, 1.84;  $p = 0.02$ ).

#### Disminución del control locorregional

El estudio 7 fue un estudio aleatorizado, abierto y controlado realizado en 522 pacientes con carcinoma de células escamosas primario de cabeza y cuello que recibieron radioterapia sola (sin quimioterapia) y que fueron aleatorizados para recibir darbepoetina alfa con el fin de mantener niveles de hemoglobina de 14 a 15.5 g/dl o sin darbepoetina alfa. Un análisis provisional realizado en 484 pacientes demostró que el control locorregional a los 5 años era significativamente más corto en los pacientes que recibían darbepoetina alfa (CR 1.44, IC del 95 %: 1.06, 1.96;  $p = 0.02$ ). La supervivencia general fue más corta en los pacientes que recibieron darbepoetina alfa (CR 1.28, IC del 95 %: 0.98, 1.68;  $p = 0.08$ ).

### **5.3 Hipertensión**

RETACRIT está contraindicado en pacientes con hipertensión no controlada. Tras el inicio y el ajuste de la dosis de epoetina alfa, aproximadamente el 25 % de los pacientes sometidos a diálisis necesitaron iniciar o aumentar la dosis del tratamiento antihipertensivo; se han notificado casos de encefalopatía hipertensiva y convulsiones en pacientes con NC que recibían epoetina alfa.

Controle la hipertensión antes de iniciar y durante el tratamiento con RETACRIT. Reduzca o suspenda RETACRIT si la presión arterial comienza a ser difícil de controlar. Indique a los pacientes la importancia del cumplimiento de la terapia antihipertensiva y las restricciones alimentarias (*consulte Información de asesoramiento para pacientes [17]*).

### **5.4 Convulsiones**

Los productos con epoetina alfa, incluido RETACRIT, aumentan el riesgo de convulsiones en pacientes con NC. Durante los primeros meses tras el inicio de RETACRIT, controle de cerca a los pacientes para detectar síntomas neurológicos premonitorios. Indique a los pacientes que se pongan en contacto con el profesional de atención de la salud en caso de convulsiones nuevas, síntomas premonitorios o cambios en la frecuencia de las convulsiones.

### **5.5 Falta o pérdida de respuesta de hemoglobina a RETACRIT**

Para la falta o pérdida de respuesta de hemoglobina a RETACRIT, inicie una búsqueda de factores causantes (p. ej., deficiencia de hierro, infección, inflamación, hemorragia). Si se excluyen las causas típicas de falta o pérdida de respuesta de hemoglobina, evalúe una posible PRCA (*consulte Advertencias y precauciones [5.6]*). En ausencia de PRCA, siga las recomendaciones de dosificación para el tratamiento de pacientes con respuesta insuficiente de hemoglobina al tratamiento con RETACRIT (*consulte Posología y administración [2.2]*).

### **5.6 Aplasia pura de glóbulos rojos**

Se han notificado casos de PRCA y anemia grave, con o sin otras citopenias, que surgen tras el desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra la eritropoyetina en pacientes tratados con epoetina alfa. Esto se ha notificado principalmente en pacientes con NC que reciben AEE por vía subcutánea. También se ha informado PRCA en pacientes que reciben AEE para la anemia relacionada con el tratamiento de la hepatitis C (una indicación para la que RETACRIT no está aprobado).

Si se desarrolla anemia grave y recuento bajo de reticulocitos durante el tratamiento con RETACRIT, se debe suspender el tratamiento con RETACRIT y evaluar a los pacientes para detectar anticuerpos neutralizantes contra la eritropoyetina. Póngase en contacto con Hospira, Inc., una empresa de Pfizer (1-800-438-1985) para realizar análisis de anticuerpos de enlace y neutralizantes. Discontinúe de forma permanente RETACRIT en pacientes que desarrollen PRCA después del tratamiento con RETACRIT u otros fármacos con proteína eritropoyetina. No cambie a los pacientes a otros AEE.

### **5.7 Reacciones alérgicas graves**

Pueden producirse reacciones alérgicas graves, incluidas reacciones anafilácticas, angioedema, broncoespasmo, erupción cutánea y urticaria con los productos de epoetina alfa. Discontinúe de forma inmediata y permanente RETACRIT y administre la terapia adecuada si se produce una reacción alérgica o anafiláctica grave.

### **5.8 Reacciones cutáneas graves**

Se han notificado reacciones ampollosas y de exfoliación de la piel, incluido eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/necrólisis epidérmica tóxica (NET), en pacientes tratados con AEE (incluida epoetina alfa) después de la comercialización. Discontinúe el tratamiento con RETACRIT inmediatamente si se sospecha una reacción cutánea grave, como SSJ/NET.

### **5.9 Riesgo de reacciones adversas graves debido al conservante de alcohol bencílico**

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

Pueden producirse reacciones graves y mortales, incluido el “síndrome de jadeo”, en neonatos y lactantes tratados con fármacos con alcohol bencílico como conservante, incluidos los viales de dosis múltiples de RETACRIT. El “síndrome de jadeo” se caracteriza por depresión del sistema nervioso

central, acidosis metabólica y respiración jadeante. Existe la posibilidad de riesgos similares para fetos y lactantes expuestos al alcohol bencílico *en el útero* o en la leche materna, respectivamente. Los viales de dosis múltiples de RETACRIT contienen 8.5 mg de alcohol bencílico por ml. Se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico con la que pueden producirse reacciones adversas graves (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.1, 8.2 y 8.4]*).

### **5.10 Riesgos en pacientes con fenilcetonuria**

La fenilalanina puede ser perjudicial para los pacientes con fenilcetonuria (phenylketonuria, PKU). RETACRIT contiene fenilalanina, un componente del aspartamo. Cada vial de dosis única de 1 ml de 2,000, 3,000, 4,000, 10,000 y 40,000 unidades de la inyección de epoetina alfa-epbx contiene 0.5 mg de fenilalanina. Antes de recetar RETACRIT a un paciente con PKU, considere la cantidad diaria combinada de fenilalanina de todas las fuentes, incluido RETACRIT.

### **5.11 Manejo de la diálisis**

Los pacientes pueden requerir ajustes en la prescripción de diálisis después del inicio de RETACRIT. Los pacientes que reciben RETACRIT pueden requerir un aumento de la anticoagulación con heparina para evitar la coagulación del circuito extracorpóreo durante la hemodiálisis.

## **6 REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas graves se comentan con mayor detalle en otras secciones de la ficha técnica:

- Aumento de la mortalidad, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y tromboembolia (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*)
- Aumento de la mortalidad o aumento del riesgo de progresión o recurrencia tumoral en pacientes con cáncer (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*)
- Hipertensión (*consulte Advertencias y precauciones [5.3]*)
- Convulsiones (*consulte Advertencias y precauciones [5.4]*)
- PRCA (*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 ampliamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otros fármacos y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

#### Pacientes con nefropatía crónica

##### *Pacientes adultos*

Se utilizaron tres estudios doble ciego controlados con placebo, incluidos 244 pacientes con NC sometidos a diálisis, para identificar las reacciones adversas a epoetina alfa. En estos estudios, la edad media de los pacientes era de 48 años (intervalo: de 20 a 80 años). Ciento treinta y tres (55 %) pacientes eran hombres. La distribución racial fue la siguiente: 177 (73 %) pacientes eran blancos, 48 (20 %) pacientes eran negros, 4 (2 %) pacientes eran asiáticos, 12 (5 %) pacientes eran otros y faltaba información racial de 3 (1 %) pacientes.

Se utilizaron tres estudios doble ciego controlados con placebo, incluidos 210 pacientes con NC no

sometidos a diálisis, para identificar las reacciones adversas a epoetina alfa. En estos estudios, la edad media de los pacientes era de 57 años (intervalo: de 24 a 79 años). Ciento veintinueve (58 %) pacientes eran hombres. La distribución racial fue la siguiente: 164 (78 %) pacientes eran blancos, 38 (18 %) pacientes eran negros, 3 (1 %) pacientes eran asiáticos, 3 (1 %) pacientes eran otros y faltaba información racial de 2 (1 %) pacientes.

Las reacciones adversas con incidencia informada de  $\geq 5\%$  en los pacientes tratados con epoetina alfa y que se produjeron con una frecuencia  $\geq 1\%$  más alta que en los pacientes tratados con placebo se muestran en la tabla siguiente:

**Tabla 3. Reacciones adversas en pacientes con NC sometidos a diálisis**

Reacción adversa	Pacientes tratados con epoetina alfa (n = 148)	Pacientes tratados con placebo (n = 96)
Hipertensión	27.7 %	12.5 %
Artralgia	16.2 %	3.1 %
Espasmos musculares	7.4 %	6.3 %
Pirexia	10.1 %	8.3 %
Mareos	9.5 %	8.3 %
Mal funcionamiento del dispositivo médico (coagulación renal artificial durante la diálisis)	8.1 %	4.2 %
Oclusión vascular (trombosis del acceso vascular)	8.1 %	2.1 %
Infección de las vías respiratorias superiores	6.8 %	5.2 %

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

Las reacciones adversas con incidencia informada de  $\geq 5\%$  en los pacientes tratados con epoetina alfa y que se produjeron con una frecuencia  $\geq 1\%$  más alta que en los pacientes tratados con placebo se muestran en la tabla siguiente:

**Tabla 4. Reacciones adversas en pacientes con NC no sometidos a diálisis**

Reacciones adversas	Pacientes tratados con epoetina alfa (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 los pacientes no sometidos a diálisis tratados con epoetina alfa y con más frecuencia que con placebo fueron eritema (0.8 % con epoetina alfa y 0 % con placebo) e infarto de miocardio (0.8 % con epoetina alfa y 0 % con placebo) (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

#### *Pacientes pediátricos*

En pacientes pediátricos con NC sometidos a diálisis, el patrón de reacciones adversas fue similar al observado en adultos.

### Pacientes con infección por VIH tratados con zidovudina

Se estudió a un total de 297 pacientes con infección por VIH tratados con zidovudina en 4 estudios controlados con placebo. Se asignó aleatoriamente a un total de 144 pacientes (48 %) para recibir epoetina alfa y a 153 pacientes (52 %) para recibir placebo. La epoetina alfa se administró en dosis de entre 100 y 200 unidades/kg 3 veces a la semana por vía subcutánea durante un máximo de 12 semanas.

Para los grupos de tratamiento combinado con epoetina alfa, se incluyó a un total de 141 (98 %) hombres y 3 (2 %) mujeres de entre 24 y 64 años de edad. La distribución racial de los grupos de tratamiento combinados con epoetina alfa fue la siguiente: 129 (90 %) blancos, 8 (6 %) negros, 1 (1 %) asiático y 6 (4 %) otros.

En estudios doble ciego controlados con placebo de 3 meses de duración que incluyeron aproximadamente a 300 pacientes con infección por VIH tratados con zidovudina, las reacciones adversas con una incidencia  $\geq 1$  % en pacientes tratados con epoetina alfa fueron las siguientes:

**Tabla 5. Reacciones adversas en pacientes con infección por VIH tratados con zidovudina**

Reacción adversa	Epoetina alfa (n = 144)	Placebo (n = 153)
Pirexia	42 %	34 %
Tos	26 %	14 %
Erupción cutánea	19 %	7 %
Irritación en el lugar de la inyección	7 %	4 %
Urticaria	3 %	1 %
Congestión de las vías respiratorias	1 %	No informado
Embolia pulmonar	1 %	No informado

### Pacientes con cáncer que reciben quimioterapia

Los datos siguientes se obtuvieron en el estudio C1, un estudio de 16 semanas, doble ciego, controlado con placebo en el que se inscribió a 344 pacientes con anemia secundaria a quimioterapia. Hubo 333 pacientes evaluables para la seguridad; 168 de 174 pacientes (97 %) aleatorizados al grupo de epoetina alfa recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio y 165 de 170 pacientes (97 %) aleatorizados al grupo de placebo recibieron al menos 1 dosis de placebo. Para el grupo de tratamiento con epoetina alfa una vez a la semana, se administró tratamiento a un total de 76 (45 %) hombres y 92 (55 %) mujeres de entre 20 y 88 años de edad. La distribución racial del grupo de tratamiento con epoetina alfa fue de 158 blancos (94 %) y 10 negros (6 %). La epoetina alfa se administró una vez a la semana durante un promedio de 13 semanas con una dosis de 20,000 a 60,000 UI por vía subcutánea (la dosis media semanal fue de 49,000 UI).

Las reacciones adversas con incidencia informada de  $\geq 5$  % en los pacientes tratados con epoetina alfa y que se produjeron con una frecuencia más alta que en los pacientes tratados con placebo se muestran en la tabla siguiente:

**Tabla 6. Reacciones adversas en pacientes con cáncer**

Reacción adversa	Epoetina alfa (n = 168)	Placebo (n = 165)
Náuseas	35 %	30 %
Vómitos	20 %	16 %
Mialgia	10 %	5 %

Artralgia	10 %	6 %
Estomatitis	10 %	8 %
Tos	9 %	7 %
Pérdida de peso	9 %	5 %
Leucopenia	8 %	7 %
Dolor óseo	7 %	4 %
Erupción cutánea	7 %	5 %
Hiperglucemia	6 %	4 %
Insomnio	6 %	2 %
Dolor de cabeza	5 %	4 %
Depresión	5 %	4 %
Disfagia	5 %	2 %
Hipopotasemia	5 %	3 %
Trombosis	5 %	3 %

### Pacientes sometidos a cirugía

Se estudió a 461 pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor en un estudio controlado con placebo (S1) y en un estudio comparativo de dosificación (2 regímenes de administración de dosis, S2). Se asignó aleatoriamente a un total de 358 pacientes para recibir epoetina alfa y a 103 pacientes (22 %) para recibir placebo. La epoetina alfa se administró diariamente con una dosis de 100 a 300 UI/kg por vía subcutánea durante 15 días o 600 UI/kg una vez a la semana durante 4 semanas.

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

Las reacciones adversas con incidencia informada  $\geq 1$  % en los pacientes tratados con epoetina alfa que se produjeron con mayor frecuencia que en los pacientes tratados con placebo se muestran en la tabla siguiente:

**Tabla 7. Reacciones adversas en pacientes sometidos a cirugía**

Reacción adversa	Estudio S1			Estudio S2	
	Epoetina alfa 300 U/kg (n = 112) <sup>a</sup>	Epoetina alfa 100 U/kg (n = 101) <sup>a</sup>	Placebo (n = 103) <sup>a</sup>	Epoetina alfa 600 U/kg x 4 semanas (n = 73) <sup>b</sup>	Epoetina alfa 300 U/kg x 15 días (n = 72) <sup>b</sup>
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 % <sup>c</sup>	0 % <sup>c</sup>
Tos	5 %	4 %	0 %	4 %	4 %

Hipertensión	5 %	3 %	5 %	5 %	6 %
Erupción cutánea	2 %	2 %	1 %	3 %	3 %
Edema	1 %	2 %	2 %	1 %	3 %

<sup>a</sup> El estudio incluyó a pacientes sometidos a cirugía ortopédica tratados con epoetina alfa o placebo durante 15 días.

<sup>b</sup> El estudio incluyó a pacientes sometidos a cirugía ortopédica tratados con epoetina alfa 600 unidades/kg semanales durante 4 semanas o 300 unidades/kg diarios durante 15 días.

<sup>c</sup> Las TVP se determinaron por síntomas clínicos.

## 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de epoetina alfa.

Debido a que la población que informa voluntariamente estas reacciones es de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de forma fiable la frecuencia de dichas reacciones o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Convulsiones (*consulte Advertencias y precauciones [5.4]*)
- PRCA (*consulte Advertencias y precauciones [5.6]*)
- Reacciones alérgicas graves (*consulte Advertencias y precauciones [5.7]*)
- Reacciones en el lugar de la inyección, como 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 la posibilidad de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del análisis. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluido el anticuerpo neutralizante) en un análisis puede verse influida por varios factores, como la metodología del análisis, la manipulación de las muestras, el momento de la recolección de las muestras, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos en los estudios descritos a continuación con la incidencia de anticuerpos a otros productos de epoetina alfa puede ser engañosa.

Los anticuerpos neutralizantes de epoetina alfa que reaccionan de forma cruzada con la eritropoyetina endógena y otros AEE pueden causar PRCA o anemia grave (con o sin otras citopenias) (*consulte Advertencias y precauciones [5.6]*).

# 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

## 8.1 Embarazo

### Resumen de riesgos

RETACRIT en viales de dosis múltiples contiene alcohol bencílico y está contraindicado en mujeres embarazadas (*consulte Contraindicaciones [4]*). Cuando se necesite tratamiento con RETACRIT durante el embarazo, utilice una formulación sin alcohol bencílico (es decir, vial de dosis única). No mezcle RETACRIT con solución salina bacteriostática al administrarlo a mujeres embarazadas, ya que contiene alcohol bencílico (*consulte Consideraciones clínicas*) (*consulte Posología y administración [2.1]*).

Los escasos datos disponibles sobre el uso de epoetina alfa en mujeres embarazadas son insuficientes para determinar un riesgo de resultados adversos en el desarrollo asociados al fármaco. En los estudios

de toxicidad para la reproducción y el desarrollo en animales, se produjeron efectos adversos en el feto, incluida la muerte embriofetal, anomalías esqueléticas y defectos de crecimiento cuando las ratas preñadas recibieron epoetina alfa en dosis similares a las dosis clínicas iniciales recomendadas (*consulte Datos*). Considere los beneficios y riesgos de los viales de dosis única de RETACRIT para la madre y los posibles riesgos para el feto al recetar RETACRIT a una mujer embarazada.

Se desconoce el riesgo general estimado de defectos congénitos mayores y aborto espontáneo para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo general de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., los riesgos generales estimados de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 al 4 % y del 15 al 20 %, respectivamente.

### Consideraciones clínicas

#### *Reacciones adversas fetales/neonatales*

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

### Datos

#### *Datos de humanos*

Existen informes de mujeres embarazadas con anemia sola o anemia asociada a nefropatía grave y otros trastornos hematológicos que recibieron epoetina alfa. Se notificaron polihidramnios y restricción del crecimiento intrauterino en mujeres con NC, lo que se asocia a un aumento del riesgo de estos desenlaces adversos de embarazos. Debido al número limitado de embarazos expuestos y a múltiples factores de confusión (como afecciones maternas subyacentes, otros medicamentos maternos y el momento de la exposición gestacional), estos informes de casos y estudios publicados no calculan de forma fiable la frecuencia, presencia o ausencia de resultados adversos.

#### *Datos de animales*

Cuando las ratas recibieron epoetina alfa en dosis superiores o iguales a 100 unidades/ kg/día durante el apareamiento y en las etapas iniciales de preñez (la administración de la dosis se detuvo antes de la organogénesis), se produjeron ligeros aumentos en la incidencia de pérdida de órganos antes y después de la implantación, así como una disminución de los fetos vivos en presencia de toxicidad materna (enrojecimiento de extremidades/pabellón auricular, toxicidad capsular esplénica focal, aumento del peso de los órganos). Este nivel de dosis en animales de 100 unidades/kg/día puede aproximarse a la dosis clínica inicial recomendada, dependiendo de la indicación de tratamiento. Cuando ratas y conejos hembra preñadas recibieron dosis intravenosas de hasta 500 mg/kg/día de epoetina alfa solo durante la organogénesis (día de gestación 7 al 17 en ratas y día de gestación 6 al 18 en conejos), no se observaron efectos teratogénicos en la descendencia. La descendencia (generación F1) de las ratas tratadas se observó después del nacimiento; las ratas de la generación F1 alcanzaron la madurez y fueron apareadas; no se observaron efectos relacionados con epoetina alfa en su descendencia (fetos de la generación F2).

Cuando las ratas preñadas recibieron epoetina alfa en dosis de 500 unidades/kg/día al final del embarazo (después del periodo de organogénesis desde el día 17 de gestación hasta el día 21 de lactancia), las crías mostraron un menor número de vértebras caudales, menor aumento del peso corporal y retraso en la aparición de vello abdominal, apertura de los párpados y osificación en presencia de toxicidad materna (enrojecimiento de extremidades/pabellón auricular, aumento del peso de los órganos). Este nivel de dosis en animales de 500 unidades/kg/día equivale aproximadamente a cinco veces la dosis clínica

inicial recomendada, dependiendo de la indicación de tratamiento.

## **8.2 Lactancia**

### Resumen de riesgos

RETACRIT en viales de dosis múltiples contiene alcohol bencílico y está contraindicado en mujeres lactantes (*consulte Contraindicaciones [4], Advertencias y precauciones [5.9]*). Aconseje a una mujer en periodo de lactancia que no amamante durante al menos 2 semanas después de la última dosis. El conservante alcohol bencílico se ha asociado a reacciones adversas graves y muerte cuando se administra por vía intravenosa a neonatos y lactantes (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.4]*). Existe la posibilidad de riesgos similares para fetos expuestos al alcohol bencílico a través de la leche humana.

No mezcle RETACRIT con solución salina bacteriostática que contenga alcohol bencílico si administra RETACRIT a una mujer lactante (*consulte Posología y administración [2.1]*).

No hay información sobre la presencia de productos de epoetina alfa en la leche humana, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Sin embargo, la eritropoyetina endógena está presente en la leche humana. Debido a que muchos fármacos están presentes en la leche humana, se debe tener precaución al administrar RETACRIT a una mujer lactante.

## **8.4 Uso pediátrico**

Los viales de dosis múltiples están formulados con alcohol bencílico y están contraindicados para su uso en neonatos y lactantes (*consulte Contraindicaciones [4], Advertencias y precauciones [5.9]*). Cuando se necesite tratamiento con RETACRIT en neonatos y lactantes, utilice el vial de dosis única, que es una formulación sin alcohol bencílico. No mezcle los viales de dosis única con solución salina bacteriostática al administrar RETACRIT a neonatos o lactantes, ya que contiene alcohol bencílico (*consulte Posología y administración [2.6]*).

Se produjeron reacciones adversas graves, incluidas reacciones mortales y el “síndrome de jadeo”, en neonatos prematuros y lactantes de la unidad de cuidados intensivos neonatales que recibieron fármacos 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 sangre y 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, anomalías hematológicas, degradación cutánea, insuficiencia hepática y renal, hipotensión, bradicardia y colapso cardiovascular. Los bebés prematuros con bajo peso al nacer pueden ser más propensos a desarrollar estas reacciones, ya que pueden ser menos capaces de metabolizar el alcohol bencílico. Se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico con la que pueden producirse reacciones adversas graves (*consulte Advertencias y precauciones [5.9]*).

### Pacientes pediátricos con NC

RETACRIT está indicado en pacientes pediátricos, de edades comprendidas entre 1 mes y 16 años, para el tratamiento de la anemia asociada a NC que requiere diálisis. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 1 mes (*consulte Estudios clínicos [14.1]*).

El uso de productos de epoetina alfa en pacientes pediátricos con NC que no requieren diálisis está respaldado por la eficacia en pacientes pediátricos que requieren diálisis. El mecanismo de acción de los productos de epoetina alfa es el mismo para estas dos poblaciones. La literatura publicada también ha descrito el uso de epoetina alfa en pacientes pediátricos con NC que no requieren diálisis. Se observaron aumentos dependientes de la dosis en la hemoglobina y el hematocrito, con reducciones en la necesidad de transfusiones.

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

#### Pacientes pediátricos con cáncer sometidos a quimioterapia

RETACRIT está indicado en pacientes de 5 a 18 años para el tratamiento de anemia a causa de la quimioterapia mielosupresora concomitante. No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos menores de 5 años (*consulte Estudios clínicos [14.3]*). Los datos de seguridad de estos estudios son similares a los obtenidos de los estudios de epoetina alfa en pacientes adultos con cáncer (*consulte Advertencias y precauciones [5.1, 5.2] y Reacciones adversas [6.1]*).

#### Pacientes pediátricos con infección por VIH que reciben zidovudina

La bibliografía publicada informa el uso de epoetina alfa en 20 pacientes pediátricos anémicos con infección por VIH tratados con zidovudina, de edades comprendidas entre los 8 meses y los 17 años, tratados con 50 a 400 unidades/kg por vía subcutánea o intravenosa de 2 a 3 veces a la semana. Se observaron aumentos en los niveles de hemoglobina y en los recuentos de reticulocitos y disminuciones o eliminación de las transfusiones de glóbulos rojos.

#### Farmacocinética en neonatos

Los escasos datos farmacocinéticos de un estudio de 7 neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer y 10 adultos sanos a los que se administró eritropoyetina intravenosa sugirieron que el volumen de distribución era aproximadamente de 1.5 a 2 veces mayor en los neonatos prematuros que en los adultos sanos y la depuración fue aproximadamente 3 veces mayor en los neonatos prematuros que en los adultos sanos.

### **8.5 Uso geriátrico**

De los 4553 pacientes que recibieron epoetina alfa en los 6 estudios para el tratamiento de la anemia a causa de NC que no recibían diálisis, 2726 (60 %) tenían 65 años o más, mientras que 1418 (31 %) tenían 75 años o más. De los 757 pacientes que recibieron epoetina alfa en los 3 estudios para el tratamiento de NC y que recibían diálisis, 361 (47 %) tenían 65 años o más, mientras que 100 (13 %) tenían 75 años o más. No se observaron diferencias en la seguridad o la eficacia entre los pacientes geriátricos y los más jóvenes. La selección y el ajuste de la dosis para un paciente de edad avanzada deben individualizarse para lograr y mantener la hemoglobina objetivo (*consulte Posología y administración [2]*).

Entre los 778 pacientes inscritos en los 3 estudios clínicos de epoetina alfa para el tratamiento de anemia a causa de la quimioterapia concomitante, 419 recibieron epoetina alfa y 359 recibieron placebo. De los 419 pacientes que recibieron epoetina alfa, 247 (59 %) tenían 65 años o más, mientras que 78 (19 %) tenían 75 años o más. En general, no se observaron diferencias en la seguridad o la eficacia entre los pacientes geriátricos y los más jóvenes. Los requisitos de dosis de epoetina alfa en pacientes geriátricos y más jóvenes en los 3 estudios fueron similares.

Entre los 1731 pacientes inscritos en los 6 estudios clínicos de epoetina alfa para la reducción de las transfusiones alogénicas de glóbulos rojos en pacientes sometidos a cirugía electiva, 1085 recibieron epoetina alfa y 646 recibieron placebo o el tratamiento del estándar de atención. De los 1085 pacientes que recibieron epoetina alfa, 582 (54 %) tenían 65 años o más, mientras que 245 (23 %) tenían 75 años o más. En general, no se observaron diferencias en la seguridad o la eficacia entre los pacientes geriátricos y los más jóvenes. Los requisitos de dosis de epoetina alfa en pacientes geriátricos y más jóvenes dentro de los 4 estudios que utilizaron la pauta de 3 veces a la semana y los 2 estudios que

utilizaron la pauta de una vez a la semana fueron similares.

Se inscribió a un cantidad insuficiente de pacientes de 65 años o más en estudios clínicos de epoetina alfa para el tratamiento de pacientes tratados con zidovudina para la infección por VIH, con el fin de determinar si responden diferente que los pacientes más jóvenes.

## **10 SOBREDOSIS**

La sobredosis de RETACRIT puede provocar niveles de hemoglobina por encima del nivel deseado, lo cual debe tratarse con la discontinuación o reducción de la dosis de RETACRIT o con flebotomía, según la indicación clínica (*consulte Farmacología clínica [12.2]*). Se han observado casos de hipertensión grave después de una sobredosis con AEE (*consulte Advertencias y precauciones [5.3]*).

## **11 DESCRIPCIÓN**

La epoetina alfa-epbx es un agente estimulante de la eritropoyesis. La epoetina alfa-epbx es una glicoproteína de 165 aminoácidos fabricada mediante tecnología de ADN recombinante. Posee un peso molecular de aproximadamente 30,400 daltons y se produce en la línea celular de ovario de hámster chino (Chinese Hamster Ovary, CHO). El producto contiene la misma secuencia de aminoácidos que la eritropoyetina natural aislada.

La inyección de RETACRIT (epoetina alfa-epbx) para administración intravenosa o subcutánea es una solución estéril, transparente e incolora en viales con múltiples formulaciones.

Cada vial de dosis única de 1 ml de 2,000, 3,000, 4,000 y 10,000 unidades de epoetina alfa-epbx contiene cloruro de calcio dihidrato (0.01 mg), glicina (7.5 mg), isoleucina (1 mg), leucina (1 mg), ácido L-glutámico (0.25 mg), fenilalanina (0.5 mg), polisorbato 20 (0.1 mg), cloruro de sodio (2.4 mg), hidrogenofosfato de disodio (4.9 mg), fosfato monobásico de sodio (1.3 mg) y treonina (0.25 mg) en agua para inyección, USP. Puede añadirse hidróxido de sodio y ácido clorhídrico para ajustar el pH (pH 7.0-7.5).

Cada vial de dosis única 1 ml de 40,000 unidades de epoetina alfa-epbx contiene cloruro de calcio dihidrato (0.01 mg), glicina (7.5 mg), isoleucina (1 mg), leucina (1 mg), ácido L-glutámico (0.25 mg), fenilalanina (0.5 mg), polisorbato 20 (0.1 mg), cloruro de sodio (2.2 mg), hidrogenofosfato de disodio (5.7 mg), fosfato monobásico de sodio (1.5 mg) y treonina (0.25 mg) en agua para inyección, USP. Puede añadirse hidróxido de sodio y ácido clorhídrico para ajustar el pH (pH 7.0-7.5).

Cada vial de dosis múltiples de 1 ml de 20,000 unidades de epoetina alfa-epbx contiene alcohol bencílico (8.5 mg), L-metionina (0.45 mg), polisorbato 20 (0.04 mg), hidrogenofosfato de disodio (0.09 mg), fosfato monobásico de sodio (2.67 mg) y sacarosa (60 mg) en agua para inyección, USP. Puede añadirse hidróxido de sodio y ácido clorhídrico para ajustar el pH (pH 5.6-6.6).

Cada vial de dosis múltiples de 2 ml de 20,000 unidades (10,000 unidades/ml) de epoetina alfa-epbx contiene alcohol bencílico (17 mg), L-metionina (0.9 mg), polisorbato 20 (0.08 mg), hidrogenofosfato de disodio (0.18 mg), fosfato monobásico de sodio (5.34 mg) y sacarosa (120 mg) en agua para inyección, USP. Puede añadirse hidróxido de sodio y ácido clorhídrico para ajustar el pH (pH 5.6-6.6).

## **12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

### **12.1 Mecanismo de acción**

Los productos de epoetina alfa estimulan la eritropoyesis por el mismo mecanismo que la eritropoyetina endógena.

## 12.2 Farmacodinámica

Los productos de epoetina alfa aumentan el recuento de reticulocitos en los 10 días siguientes al inicio, seguido de aumentos en el recuento de glóbulos rojos, hemoglobina y hematocrito, normalmente en el plazo de 2 a 6 semanas. La tasa de aumento de hemoglobina varía entre los pacientes y depende de la dosis de los productos de epoetina alfa administrados. Para la corrección de la anemia en pacientes sometidos a hemodiálisis, no se observa una mayor respuesta biológica con dosis superiores a 300 unidades/kg 3 veces a la semana.

## 12.3 Farmacocinética

En pacientes adultos y pediátricos con NC, la semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) de la eritropoyetina plasmática tras la administración intravenosa de epoetina alfa osciló entre 4 y 13 horas. Después de la administración subcutánea, se alcanzó la  $C_{m\acute{a}x}$  en un plazo de 5 a 24 horas. La  $t_{1/2}$  en pacientes adultos con creatinina sérica superior a 3 mg/dl fue similar entre los que no recibían diálisis y los que siguieron recibiendo diálisis. Los datos farmacocinéticos no indican diferencias aparentes en epoetina alfa  $t_{1/2}$  entre los pacientes adultos mayores o menores de 65 años.

Se realizó un estudio farmacocinético que comparó el régimen de administración de dosis de 150 unidades/kg por vía subcutánea 3 veces a la semana con 40,000 unidades por vía subcutánea a la semana durante 4 semanas en sujetos sanos ( $n = 12$ ) y durante 6 semanas en pacientes con cáncer anémico ( $n = 32$ ) que recibían quimioterapia cíclica. No hubo acumulación de eritropoyetina sérica después de los 2 regímenes de administración de dosis durante el periodo del estudio. El régimen semanal de 40,000 unidades tuvo una  $C_{m\acute{a}x}$  más alta (3 a 7 veces mayor), una  $t_{m\acute{a}x}$  más prolongada (2 a 3 veces mayor), mayor  $ABC_{0-168\text{ h}}$  (2 a 3 veces mayor) de eritropoyetina y menor depuración (Clearance, CL) (50 %) que el régimen de 150 unidades/kg 3 veces a la semana. En los pacientes con cáncer anémico, la  $t_{1/2}$  fue similar (40 horas con un intervalo de 16 a 67 horas) después de ambos regímenes de administración de dosis. Después de la administración de 150 unidades/kg 3 veces a la semana, los valores de  $t_{m\acute{a}x}$  y CL fueron similares ( $13.3 \pm 12.4$  frente a  $14.2 \pm 6.7$  horas y  $20.2 \pm 15.9$  frente a  $23.6 \pm 9.5$  ml/h/kg) entre la semana 1, cuando los pacientes estaban recibiendo quimioterapia ( $n = 14$ ), y la semana 3, cuando los pacientes no estaban recibiendo quimioterapia ( $n = 4$ ). Se observaron diferencias después de la administración semanal de 40,000 unidades con una  $t_{m\acute{a}x}$  más prolongada ( $38 \pm 18$  horas) y una CL inferior ( $9.2 \pm 4.7$  ml/h/kg) durante la semana 1, cuando los pacientes estaban recibiendo quimioterapia ( $n = 18$ ), en comparación con aquellos ( $22 \pm 4.5$  horas,  $13.9 \pm 7.6$  ml/h/kg, respectivamente) durante la semana 3, cuando los pacientes no estaban recibiendo quimioterapia ( $n = 7$ ).

El perfil farmacocinético de epoetina alfa en pacientes pediátricos pareció ser similar al de los adultos.

La farmacocinética de los productos de epoetina alfa no se ha estudiado en pacientes con infección por VIH.

## 13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se ha evaluado el potencial carcinogénico de los productos de epoetina alfa.

Epoetina alfa no fue mutagénica ni clastogénica en las condiciones analizadas: epoetina alfa fue negativa en el ensayo de mutación inversa bacteriana *in vitro* (prueba de Ames), en el ensayo de mutación genética de células de mamíferos *in vitro* (el locus hipoxantina-guanina-fosforribosil-transferasa [hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase, HGPRT]), en un ensayo de aberración cromosómica *in vitro* en células de mamíferos y en el ensayo de micronúcleo *in vivo* en células de ratón.

Cuando se administró por vía intravenosa a ratas macho y hembra antes y durante el apareamiento, y a hembras hasta el inicio de la implantación (hasta el día 7 gestacional; la administración de la dosis se detuvo antes del inicio de la organogénesis), las dosis de 100 y 500 unidades/kg/día de epoetina alfa causaron ligeros aumentos en la pérdida previa a la implantación, pérdida posterior a la implantación y disminución de la incidencia de fetos vivos. No está claro si estos efectos reflejan un efecto del fármaco en el entorno uterino o en el conceptus. Este nivel de dosis de 100 unidades/kg/día en animales se aproxima a la dosis clínica inicial recomendada, dependiendo de la indicación de tratamiento del paciente, pero puede ser inferior que la dosis clínica en pacientes cuyas dosis se han ajustado.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 14.1 Pacientes con nefropatía crónica

#### Pacientes adultos sometidos a diálisis

##### *Pacientes con NC sometidos a diálisis: Efectos de los AEE en las tasas de transfusión*

En estudios clínicos de pacientes con NC sometidos a diálisis, epoetina alfa aumentó los niveles de hemoglobina y redujo la necesidad de transfusión de glóbulos rojos. En general, más del 95 % de los pacientes no necesitaban transfusiones de glóbulos rojos después de recibir epoetina alfa durante 3 meses. En 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 como se presenta en la Tabla 8.

**Tabla 8. Tasa promedio de aumento de hemoglobina en 2 semanas**

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

La seguridad y la eficacia de epoetina alfa se evaluaron en 13 estudios clínicos con administración intravenosa a un total de 1010 pacientes con anemia sometidos a diálisis. En general, más del 90 % de los pacientes tratados con epoetina alfa experimentó una mejora en las concentraciones de hemoglobina. En los 3 estudios clínicos más grandes, la mediana de la dosis de mantenimiento necesaria para mantener la hemoglobina entre 10 y 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 mayor estudio multicéntrico realizado en los EE. UU., aproximadamente el 65 % de los pacientes recibió dosis de 100 unidades/kg 3 veces a la semana o menos para mantener su hemoglobina en aproximadamente 11.7 g/dl. Casi el 10 % de los pacientes recibió una dosis de 25 unidades/kg o menos, y aproximadamente el 10 % recibió una dosis de más de 200 unidades/ kg 3 veces a la semana para mantener su hemoglobina en este nivel.

En el estudio de hematocrito normal, la tasa anual de transfusión fue del 51.5 % en el grupo de hemoglobina más baja (10 g/dl) y del 32.4 % en el grupo de hemoglobina más alta (14 g/dl).

#### *Otros ensayos sobre AEE*

En un estudio doble ciego y controlado con placebo de 26 semanas, se aleatorizó a 118 pacientes sometidos a diálisis con una hemoglobina promedio de aproximadamente 7 g/ dl para recibir epoetina alfa o placebo. Al final del estudio, la hemoglobina promedio aumentó a aproximadamente 11 g/dl en los pacientes tratados con epoetina alfa y permaneció sin cambios en los pacientes que recibieron

placebo. Los pacientes tratados con epoetina alfa experimentaron mejoras en la tolerancia al ejercicio y en el funcionamiento físico informado por el paciente en el mes 2, y dichas mejoras se mantuvieron durante todo el estudio.

También se realizó un estudio multicéntrico de dosis únicas en 119 pacientes que recibían diálisis peritoneal y que se autoadministraron epoetina alfa por vía subcutánea. Los pacientes respondieron a epoetina alfa administrada por vía subcutánea de manera similar a los pacientes que recibieron la administración intravenosa.

#### Pacientes pediátricos con NC sometidos a diálisis

La seguridad y la eficacia de epoetina alfa se evaluaron en un estudio aleatorizado controlado con placebo de 113 pacientes pediátricos con anemia (hemoglobina  $\leq 9$  g/dl) sometidos a diálisis peritoneal o hemodiálisis. La dosis inicial de epoetina alfa fue de 50 unidades/kg por vía intravenosa o subcutánea 3 veces a la semana. La dosis del fármaco del estudio se ajustó para lograr una hemoglobina de 10 a 12 g/dl o un aumento absoluto de la hemoglobina de 2 g/dl con respecto al inicio.

Al final de las 12 semanas iniciales, solo se observó un aumento estadísticamente significativo de la hemoglobina media (3.1 g/dl frente a 0.3 g/dl) en el grupo de epoetina alfa. La proporción de pacientes pediátricos que alcanzaron una hemoglobina de 10 g/dl o un aumento de la hemoglobina de 2 g/dl con respecto al inicio, en cualquier momento durante las primeras 12 semanas, fue mayor en el grupo de epoetina alfa (96 % frente al 58 %). En las 12 semanas posteriores al inicio del tratamiento con epoetina alfa, el 92.3 % de los pacientes pediátricos no necesitaban transfusiones de glóbulos rojos, en comparación con el 65.4 % que recibió placebo. Entre los pacientes que recibieron epoetina alfa durante 36 semanas, los pacientes sometidos a hemodiálisis recibieron una mediana de dosis de mantenimiento más alta (167 unidades/kg/semana [n = 28] frente a 76 unidades/kg/semana [n = 36]) y tardaron más tiempo en alcanzar un nivel de hemoglobina de 10 a 12 g/dl (mediana del tiempo hasta la respuesta de 69 días frente a 32 días) que los pacientes sometidos a diálisis peritoneal.

#### Pacientes adultos con NC que no requieren diálisis

Se realizaron cuatro estudios clínicos en pacientes con NC que no recibían diálisis, en los que participaron 181 pacientes tratados con epoetina alfa. Estos pacientes respondieron a la terapia con epoetina alfa de una manera similar a la observada en los pacientes sometidos a diálisis. Los pacientes con NC no sometidos a diálisis mostraron un aumento sostenido y dependiente de la dosis de hemoglobina cuando la epoetina alfa se administró por vía intravenosa o subcutánea, con tasas similares de aumento de la hemoglobina cuando la epoetina alfa se administró por cualquiera de las dos vías.

#### *Pacientes con nefropatía crónica no sometidos a diálisis: Efectos de los AEE en las tasas de transfusión*

En TREAT, un ensayo aleatorizado y doble ciego de 4038 pacientes con NC y diabetes tipo 2 que no recibían diálisis, un análisis post-hoc demostró que la proporción de pacientes que recibían transfusiones de glóbulos rojos era menor en los pacientes a los que se administró un AEE con un objetivo de hemoglobina de 13 g/dl, en comparación con el grupo de control al que se le administró un AEE de forma intermitente si la concentración de hemoglobina disminuía a menos de 9 g/dl (15 % frente al 25 %, respectivamente). En el estudio CHOIR, un estudio aleatorizado y abierto de 1432 pacientes con NC que no recibían diálisis, el uso de epoetina alfa para conseguir un objetivo más alto (13.5 g/dl) frente a un objetivo de hemoglobina más bajo (11.3 g/dl) no redujo el uso de transfusiones de glóbulos rojos. En los ensayos, no hubo beneficios para los resultados de la enfermedad cardiovascular o nefropatía en etapa terminal. En cada ensayo, el beneficio potencial del tratamiento con AEE se contrarrestó con peores resultados de seguridad cardiovascular, lo que dio lugar a un perfil de riesgo-beneficio desfavorable (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

#### Efectos de los AEE sobre las tasas de muerte y otras reacciones adversas cardíacas graves

Se han realizado tres ensayos aleatorizados de resultados (estudio de hematocrito normal [NHS], corrección de anemia con epoetina alfa en la nefropatía crónica [CHOIR] y ensayo de darbepoetina alfa en la diabetes tipo 2 y NC [TREAT]) en pacientes con NC que utilizan epoetina alfa/darbepoetina alfa para lograr niveles de hemoglobina más altos frente a niveles más bajos. Aunque estos ensayos se diseñaron para establecer un beneficio cardiovascular o renal al lograr niveles de hemoglobina más altos, en los 3 estudios, los pacientes aleatorizados al objetivo de hemoglobina más alto experimentaron peores resultados cardiovasculares y no mostraron ninguna reducción en la progresión a ESRD. En cada ensayo, el beneficio potencial del tratamiento con AEE se contrarrestó con peores resultados de seguridad cardiovascular, lo que dio lugar a un perfil de riesgo-beneficio desfavorable (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

#### **14.2 Pacientes con infección por VIH tratados con zidovudina**

La seguridad y la eficacia de epoetina alfa se evaluaron en 4 estudios controlados con placebo en los que se inscribió a 297 pacientes anémicos (hemoglobina <10 g/dl) con infección por VIH que recibían tratamiento concomitante con zidovudina. En el subgrupo de pacientes (89/125 epoetina alfa y 88/130 placebo) con niveles de eritropoyetina sérica endógena antes del estudio  $\leq 500$  mUnidades/ml, epoetina alfa redujo el número medio acumulado de unidades de sangre transfundidas por paciente en aproximadamente un 40 % en comparación con el grupo de placebo. Entre los pacientes que necesitaron transfusiones de glóbulos rojos al inicio, el 43 % de los pacientes tratados con epoetina alfa frente al 18 % de los pacientes tratados con placebo no necesitaron transfusiones de glóbulos rojos durante el segundo y tercer mes de terapia. El tratamiento con epoetina alfa también produjo aumentos significativos de la hemoglobina en comparación con el placebo. Al examinar los resultados de acuerdo con la dosis semanal de zidovudina recibida durante el mes 3 de tratamiento, se produjo una reducción estadísticamente significativa ( $p < 0.003$ ) en las necesidades de transfusión de glóbulos rojos de los pacientes tratados con epoetina alfa ( $n = 51$ ) en comparación con los pacientes tratados con placebo ( $n = 54$ ) cuya dosis media semanal de zidovudina era  $\leq 4200$  mg/semana.

Aproximadamente el 17 % de los pacientes con niveles endógenos de eritropoyetina sérica  $\leq 500$  mUnidades/ml que recibieron epoetina alfa en dosis de 100 a 200 unidades/kg 3 veces a la semana alcanzaron una hemoglobina de 12.7 g/dl sin administración de transfusiones de glóbulos rojos ni reducción significativa de la dosis de zidovudina. En el subgrupo de pacientes cuyos niveles de eritropoyetina sérica endógena antes del estudio eran  $> 500$  mUnidades/ml, la terapia con epoetina alfa no redujo la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos ni aumentó la hemoglobina en comparación con las respuestas correspondientes en los pacientes tratados con placebo.

#### **14.3 Pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia**

La seguridad y la eficacia de epoetina alfa se evaluaron en dos estudios multicéntricos, aleatorizados (1:1), controlados con placebo y doble ciego (estudio C1 y estudio C2) y un análisis agrupado de seis estudios adicionales aleatorizados (1:1), multicéntricos, doble ciego y controlados con placebo. Todos los estudios se realizaron en pacientes con anemia a causa de la quimioterapia contra el cáncer administrada de forma concomitante. El estudio C1 incluyó a 344 pacientes adultos, el estudio C2 incluyó a 222 pacientes pediátricos y el análisis agrupado incluyó a 131 pacientes aleatorizados a 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. A los pacientes que interrumpieron el tratamiento, se les aplicó el último estado conocido de transfusión de glóbulos rojos. En el análisis agrupado, 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 tratamiento durante 6 semanas o más.

## Estudio C1

El estudio C1 se llevó a cabo en pacientes con anemia (hemoglobina <11.5 g/dl en hombres; <10,5 g/dl en mujeres) con neoplasias malignas no mieloides que recibían quimioterapia mielosupresora. La aleatorización se estratificó por tipo de neoplasia maligna (pulmón frente a mama frente a otro), radioterapia concurrente programada (sí o no) y hemoglobina inicial (<9 g/dl frente a ≥9 g/dl); los pacientes fueron aleatorizados para recibir epoetina alfa 40,000 unidades (n = 174) o placebo (n = 170) como inyección subcutánea semanal a partir del primer día del ciclo de quimioterapia.

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

**Tabla 9. Estudio C1: Proporción de pacientes que recibieron transfusiones**

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

<sup>a</sup> Último estado de transfusión de glóbulos rojos conocido para los pacientes que interrumpieron el tratamiento.

<sup>b</sup> Análisis de regresión logística bilateral p <0.001 con ajuste por tasa de acumulación y variables de estratificación.

## Estudio C2

El estudio C2 se llevó a cabo en 222 pacientes con anemia, de edades comprendidas entre los 5 y los 18 años, que recibieron quimioterapia para el tratamiento de diversas neoplasias malignas infantiles. La aleatorización se estratificó por tipo de cáncer (tumores sólidos, enfermedad de Hodgkin, leucemia linfocítica aguda frente a linfoma no Hodgkin); los pacientes se aleatorizaron para recibir un máximo de 600 unidades/kg o 40,000 unidades (n = 111) de epoetina alfa o placebo (n = 111) como inyección intravenosa semanal.

El 69 % de los pacientes eran blancos, el 55 % eran de sexo masculino y la mediana de edad de los pacientes era de 12 años (intervalo: de 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 mejora en la calidad de vida relacionada con la salud, ni evidencia de un efecto sobre la fatiga, la energía o la fuerza en pacientes que recibieron epoetina alfa en comparación con los que recibieron placebo.

### Análisis agrupado (administración de la dosis tres veces a la semana)

Los resultados de 6 estudios de diseño similar que aleatorizaron a 131 pacientes para recibir epoetina alfa o placebo se agruparon para evaluar la seguridad y eficacia de epoetina alfa. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir epoetina alfa en dosis de 150 unidades/kg (n = 63) o placebo (n = 68) por vía subcutánea tres veces a la semana durante 12 semanas en cada estudio. En todos los estudios, se trató a 72 pacientes con regímenes concomitantes de quimioterapia sin cisplatino y a 59 pacientes con regímenes concomitantes de quimioterapia con cisplatino. Doce pacientes (19 %) del grupo de epoetina alfa y 10 pacientes (15 %) del grupo de placebo abandonaron el estudio antes de la semana 6 y se excluyeron de los análisis de eficacia.

**Tabla 10. Proporción de pacientes transfundidos en el análisis agrupado de administración de dosis tres veces a la semana**

Régimen de quimioterapia	Desde la semana 5 hasta la semana 12 o al final del estudio <sup>a</sup>	
	Epoetina alfa	Placebo
Todos los regímenes	22 % (11/51) <sup>b</sup>	43 % (25/58)
Regímenes sin cisplatino	21 % (6/29)	33 % (11/33)
Regímenes con cisplatino	23 % (5/22)	56 % (14/25)

<sup>a</sup> Limitado a pacientes que permanecen en el estudio más allá de la semana 6 e incluye solo transfusiones de glóbulos rojos durante las semanas 5 a 12.

<sup>b</sup> Bilateral p <0.05, sin ajustar.

#### 14.4 Pacientes sometidos a cirugía

La seguridad y la eficacia de epoetina alfa se evaluaron en un estudio doble ciego controlado con placebo (S1) en el que se incluyó a 316 pacientes con una cirugía ortopédica mayor programada y electiva de cadera o rodilla, para los cuales se preveía un requerimiento  $\geq 2$  unidades de sangre y que no podían o no deseaban participar en un programa de donación de sangre autóloga. Los pacientes se estratificaron en 1 de los 3 grupos en función de su nivel de hemoglobina previo al tratamiento ( $\leq 10$  g/dl [n = 2],  $>10$  a  $\leq 13$  g/dl [n = 96] y  $>13$  a  $\leq 15$  g/dl [n = 218]) y, a continuación, se asignaron aleatoriamente para recibir 300 unidades/kg de epoetina alfa, 100 unidades/kg de epoetina alfa o placebo mediante inyección subcutánea durante 10 días antes de la cirugía, el día de la cirugía y durante 4 días después de la cirugía. Todos los pacientes recibieron hierro por vía oral y un régimen posoperatorio con dosis bajas de warfarina.

El tratamiento con 300 unidades/kg de epoetina alfa (p = 0.024) redujo significativamente el riesgo de transfusión alogénica de glóbulos rojos en pacientes con una hemoglobina previa al tratamiento de  $>10$  a  $\leq 13$  g/dl; 5/31 (16 %) pacientes tratados con 300 unidades/kg de epoetina alfa, 6/26 (23 %) pacientes tratados con 100 unidades/kg de epoetina alfa y 13/29 (45 %) pacientes tratados con placebo recibieron transfusiones. No hubo diferencias significativas en el número de pacientes que recibieron transfusiones entre el grupo de epoetina alfa (9 % 300 unidades/kg, 6 % 100 unidades/kg) y placebo (13 %) en el estrato de hemoglobina  $>13$  a  $\leq 15$  g/dl. Hubo muy pocos pacientes en el grupo de  $\leq 10$  g/dl para determinar si epoetina alfa es útil en este estrato de hemoglobina. En el estrato previo al tratamiento de  $>10$  a  $\leq 13$  g/dl, el número medio de unidades transfundidas por paciente tratado con epoetina alfa (0.45 unidades de sangre por 300 unidades/kg, 0.42 unidades de sangre por 100 unidades/kg) fue menor que el número medio transfundido por paciente tratado con placebo (1.14 unidades) (valor p general = 0.028). Además, los recuentos medios de hemoglobina, hematocrito y reticulocitos aumentaron significativamente durante el periodo quirúrgico en pacientes tratados con epoetina alfa.

La epoetina alfa también se evaluó en un estudio abierto de grupos paralelos (S2) en el que se inscribió a 145 pacientes con un nivel de hemoglobina previo al tratamiento de  $\geq 10$  a  $<13$  g/dl que tenían una cirugía ortopédica mayor de cadera o rodilla programada y que no estaban participando en un programa autólogo. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir 1 de 2 regímenes de administración de dosis subcutáneas de epoetina alfa (600 unidades/kg una vez a la semana durante 3 semanas antes de la cirugía y el día de la cirugía, o 300 unidades/kg una vez al día durante 10 días antes de la cirugía, el día de la cirugía y durante 4 días después de la cirugía). Todos los pacientes recibieron hierro por vía oral y terapia anticoagulante farmacológica adecuada.

Desde antes del tratamiento hasta antes de la cirugía, el aumento medio de la hemoglobina en el grupo de 600 unidades/kg semanales (1.44 g/dl) fue mayor que el observado en el grupo de 300 unidades/kg diarios. El aumento medio del recuento absoluto de reticulocitos 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 medios de hemoglobina

fueron similares en los 2 grupos de tratamiento a lo largo del periodo posquirúrgico.

La respuesta eritropoyética observada en ambos grupos de tratamiento dio lugar a tasas de transfusión de glóbulos rojos similares (11/69 [16 %] en el grupo de 600 unidades/ kg semanales y 14/71 [20 %] en el grupo de 300 unidades/kg diarias). El número medio de unidades transfundidas por paciente fue de aproximadamente 0.3 unidades en ambos grupos de tratamiento.

## 16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENA Y SE MANIPULA

La inyección de RETACRIT (epoetina alfa-epbx) es una solución estéril, transparente e incolora en viales de dosis únicas y dosis múltiples disponibles como se indica a continuación:

<b>Unidad de venta</b>	<b>Concentración</b>	<b>Cada unidad de uso individual</b>
<b>NDC 0069-1305-10</b> Caja con 10 viales	2,000 unidades/ml	<b>NDC 0069-1305-01</b> Vial de dosis única de 1 ml
<b>NDC 0069-1306-10</b> Caja con 10 viales	3,000 unidades/ml	<b>NDC 0069-1306-01</b> Vial de dosis única de 1 ml
<b>NDC 0069-1307-10</b> Caja con 10 viales	4,000 unidades/ml	<b>NDC 0069-1307-01</b> Vial de dosis única de 1 ml
<b>NDC 0069-1308-10</b> Caja con 10 viales	10,000 unidades/ml	<b>NDC 0069-1308-01</b> Vial de dosis única de 1 ml
<b>NDC 0069-1309-10</b> Caja con 10 viales	40,000 unidades/ml	<b>NDC 0069-1309-01</b> Vial de dosis única de 1 ml
<b>NDC 0069-1309-04</b> Caja con 4 viales	40,000 unidades/ml	<b>NDC 0069-1309-01</b> Vial de dosis única de 1 ml
<b>NDC 0069-1318-10</b> Caja que contiene 10 viales con una tira indicadora de congelación	20,000 unidades/2 ml (10,000 unidades/ml)	<b>NDC 0069-1318-01</b> Vial de dosis múltiples de 2 ml
<b>NDC 0069-1318-04</b> Caja que contiene 4 viales con una tira indicadora de congelación	20,000 unidades/2 ml (10,000 unidades/ml)	<b>NDC 0069-1318-01</b> Vial de dosis múltiples de 2 ml
<b>NDC 0069-1311-10</b> Caja que contiene 10 viales con una tira indicadora de congelación	20,000 unidades/ml	<b>NDC 0069-1311-01</b> Vial de dosis múltiples de 1 ml
<b>NDC 0069-1311-04</b> Caja que contiene 4 viales con una tira indicadora de congelación	20,000 unidades/ml	<b>NDC 0069-1311-01</b> Vial de dosis múltiples de 1 ml

Consérvelo refrigerado entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F). No lo congele. Cuando se expone a temperaturas de congelación, el área verde de la tira indicadora de congelación en la caja de viales de dosis múltiples mostrará signos de turbidez o decoloración blanca.

No lo agite. No utilice RETACRIT que se haya agitado o congelado, o si el área verde de la tira indicadora de congelación está turbia o blanca.

Almacene los viales de RETACRIT en la caja original hasta su uso para protegerlos de la luz.

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Indique al paciente que lea la ficha técnica aprobada por la FDA (Guía del medicamento e instrucciones de uso).

Informe a los pacientes:

- Sobre el aumento de los riesgos de mortalidad, las reacciones cardiovasculares graves, las reacciones tromboembólicas, los accidentes cerebrovasculares y la progresión tumoral (*consulte Advertencias y precauciones [5.1, 5.2]*).
- Que deben realizarse controles periódicos de la presión arterial y seguir el régimen antihipertensivo recetado y las restricciones dietarias recomendadas.
- Que deben ponerse en contacto con su profesional de atención médica para detectar síntomas neurológicos nuevos o cambios en la frecuencia de las convulsiones.
- La necesidad de someterse periódicamente a análisis de laboratorio para evaluar la hemoglobina.
- Los riesgos asociados con el alcohol bencílico en neonatos, lactantes, mujeres embarazadas y mujeres lactantes (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.1, 8.2, 8.4]*).

Informe a los pacientes que se autoadministran RETACRIT:

- La importancia de seguir las instrucciones de uso.
- Los peligros de reutilizar agujas, jeringas o porciones no utilizadas de viales de dosis única.
- La eliminación adecuada de las jeringas, agujas y viales sin usar, así como del recipiente lleno.

Es posible que el etiquetado de este producto se haya actualizado. Para obtener la información de prescripción más reciente, visite [www.pfizer.com](http://www.pfizer.com).



Fabricado por Hospira, Inc., una empresa de Pfizer, Lake Forest, IL 60045, EE. UU.  
Licencia de los EE. UU. n.º 1974

Distribuido por Pfizer Labs, división de Pfizer Inc., New York, NY 10017, EE. UU.

LAB-0826-7.0

**GUÍA DEL MEDICAMENTO**  
**RETACRIT®**  
(epoetina alfa-epbx)

Lea esta Guía del medicamento:

- antes de empezar a recibir RETACRIT.
- si su profesional de atención médica le comunica que hay nueva información sobre RETACRIT.
- si su profesional de atención médica le comunica que puede inyectarse RETACRIT en casa, lea esta Guía del medicamento cada vez que reciba un nuevo suministro del medicamento.

Esta Guía del medicamento no sustituye las conversaciones con su profesional de atención médica sobre su afección médica o tratamiento médico. Hable con su profesional de atención médica periódicamente sobre el uso de RETACRIT y pregúntele si hay nueva información sobre RETACRIT.

**¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre RETACRIT?**

RETACRIT puede causar eventos secundarios graves que pueden derivar en la muerte y que incluyen los siguientes:

**Para personas con cáncer:**

- El tumor puede crecer más rápido y puede morir antes si decide tomar RETACRIT. El profesional de atención médica hablará con usted sobre estos riesgos.

**Para todas las personas que toman RETACRIT, incluidas las personas con cáncer o nefropatía crónica:**

- **Problemas cardíacos graves, como ataque al corazón o insuficiencia cardíaca, y accidente cerebrovascular.** Puede morir antes si recibe tratamiento con RETACRIT para aumentar los glóbulos rojos (Red Blood Cells, RBC) hasta prácticamente el mismo nivel que las personas sanas.
- **Coágulos de sangre.** Pueden producirse coágulos de sangre en cualquier momento mientras recibe RETACRIT. Si está recibiendo RETACRIT por cualquier motivo y va a someterse a una cirugía, consulte a su profesional de atención médica sobre si necesita tomar o no un anticoagulante para reducir la probabilidad de coágulos de sangre durante o después de la cirugía. Los coágulos de sangre se pueden formar en los vasos sanguíneos (venas), especialmente en la pierna (trombosis venosa profunda o TVP). Los fragmentos de un coágulo de sangre pueden desplazarse hasta los pulmones y bloquear la circulación sanguínea en los pulmones (embolia pulmonar).
- Llame a su profesional de atención médica o busque ayuda médica de inmediato si experimenta cualquiera de estos síntomas:
  - o Dolor torácico
  - o Problemas para respirar o falta de aire
  - o Dolor en las piernas, con o sin inflamación
  - o Baja temperatura o palidez en un brazo o pierna
  - o Confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender a los demás
  - o Adormecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo
  - o Problema repentino en la visión
  - o Problemas repentinos para caminar, mareos o pérdida del equilibrio o la coordinación
  - o Pérdida de consciencia (desmayo)
  - o El acceso vascular para hemodiálisis deja de funcionar

Consulte “**¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de RETACRIT?**” a continuación, para obtener más información.

Si decide tomar RETACRIT, su profesional de atención médica debe recetarle la dosis más baja de RETACRIT que sea necesaria para reducir la probabilidad de que necesite transfusiones de glóbulos rojos.

**¿Qué es RETACRIT?**

RETACRIT es un medicamento de venta con receta utilizado para tratar la anemia. Las personas con anemia tienen un recuento de glóbulos rojos inferior al normal. RETACRIT funciona como la proteína humana denominada eritropoyetina para ayudar al organismo a producir más glóbulos rojos. RETACRIT se utiliza para reducir o evitar la necesidad de transfusiones de glóbulos rojos.

RETACRIT se puede utilizar para tratar la anemia si está causada por lo siguiente:

- Nefropatía crónica (puede o no estar recibiendo diálisis).
- Quimioterapia que se administrará durante al menos dos meses después de iniciar RETACRIT.

- Un medicamento denominado zidovudina (AZT) utilizado para tratar la infección por VIH.

RETACRIT también puede utilizarse para reducir la posibilidad de que necesite transfusiones de glóbulos rojos si tiene determinadas cirugías programadas en las que se prevé una gran pérdida de sangre.

Si su nivel de hemoglobina permanece demasiado alto o si sube demasiado rápido, se pueden presentar problemas de salud graves que pueden causar la muerte. Estos problemas graves de salud pueden producirse si toma RETACRIT, incluso si no experimenta un aumento en el nivel de hemoglobina.

No se ha demostrado que RETACRIT mejore la calidad de vida, la fatiga o el bienestar.

RETACRIT no **debe utilizarse** para el tratamiento de la anemia:

- Si tiene cáncer y no recibirá quimioterapia que pueda causar anemia.
- Si tiene un cáncer que tiene una alta probabilidad de curarse. Hable con su profesional de atención médica sobre el tipo de cáncer que tiene.
- Si la anemia causada por el tratamiento con quimioterapia puede controlarse mediante transfusión de glóbulos rojos.
- En lugar del tratamiento de emergencia para la anemia (transfusiones de glóbulos rojos).

RETACRIT no debe utilizarse para reducir la probabilidad de que necesite transfusiones de glóbulos rojos si:

- Tiene una cirugía programada de corazón o vasos sanguíneos.
- Puede y desea donar sangre antes de la cirugía.

Se desconoce si RETACRIT es seguro y eficaz en el tratamiento de la anemia en niños menores de 1 mes con nefropatía crónica y en niños menores de 5 años con anemia causada por quimioterapia.

### **¿Quién no debe tomar RETACRIT?**

**No tome RETACRIT en los siguientes casos:**

- Si tiene cáncer y su profesional de atención médica no le ha aconsejado el tratamiento con RETACRIT.
- Si tiene presión arterial alta no controlada (hipertensión no controlada).
- Si su profesional de atención médica le ha indicado que tiene o ha tenido un tipo de anemia denominada aplasia pura de glóbulos rojos (Pure Red Cell Aplasia, PRCA), que comienza después del tratamiento con RETACRIT u otros medicamentos con proteína eritropoyetina.
- Si experimentó una reacción alérgica grave a RETACRIT u otros productos de epoetina alfa.

**No administre RETACRIT en viales de dosis múltiples a los siguientes tipos de pacientes:**

- Mujeres embarazadas o en periodo de lactancia
- Bebés

**Antes de tomar RETACRIT, informe a su profesional de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, como por ejemplo:**

- Si padece una cardiopatía.
- Si tiene la presión arterial alta.
- Si ha experimentado una convulsión o accidente cerebrovascular.
- Si tiene fenilcetonuria. RETACRIT contiene fenilalanina (un componente del aspartamo).
- Si recibe tratamiento de diálisis.
- Si está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si RETACRIT puede dañar a un bebé en gestación. Consulte a su profesional de atención médica sobre un posible embarazo y las opciones de anticonceptivos adecuadas para usted.
- Si está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si RETACRIT pasa a la leche materna.

Informe a su profesional de atención médica sobre todos los medicamentos que tome, incluidos los medicamentos de venta con receta y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbarios.

### **¿Cómo debo tomar RETACRIT?**

- Si usted o su cuidador han recibido formación para administrar las inyecciones de RETACRIT en casa:
  - Asegúrese de leer, comprender y seguir las "Instrucciones de uso" que vienen con RETACRIT.
  - Tome RETACRIT exactamente como se lo indique su profesional de atención médica. No cambie la dosis de RETACRIT, a menos que su profesional de atención médica se lo indique.
  - Su profesional de atención médica le mostrará cuánto RETACRIT debe usar, cómo inyectarlo, con qué frecuencia debe inyectarlo y cómo desechar de forma segura los viales, las jeringas y las agujas que se usaron.

- o Si omite una dosis de RETACRIT, llame a su profesional de atención médica de inmediato y pregúntele qué hacer.
- o Si toma más de la dosis recetada de RETACRIT, llame a su profesional de atención médica inmediatamente.
- Durante el tratamiento con RETACRIT, siga las instrucciones de su profesional de atención médica sobre dieta y medicamentos.
- Controle su presión arterial según las instrucciones de su profesional de atención médica.

### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de RETACRIT?

RETACRIT puede causar efectos secundarios graves, incluidos los siguientes:

- Consulte “**¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre RETACRIT?**”
- **Presión arterial alta.** La presión arterial alta es un efecto secundario frecuente de RETACRIT en personas con nefropatía crónica. Su presión arterial puede aumentar o ser difícil de controlar con medicamentos para la presión arterial mientras toma RETACRIT. Esto puede ocurrir incluso si nunca tuvo presión arterial alta antes. Su profesional de atención médica debe controlar su presión arterial con frecuencia. Si su presión arterial sube, el profesional de atención médica puede recetarle un medicamento nuevo o más medicamentos para la presión arterial.
- **Convulsiones.** Si experimenta una convulsión mientras toma RETACRIT, solicite ayuda médica de inmediato e informe a su profesional de atención médica.
- **Anticuerpos contra RETACRIT.** Su organismo puede producir anticuerpos contra RETACRIT. Esos anticuerpos pueden bloquear o reducir la capacidad del organismo para producir glóbulos rojos y provocarle anemia grave. Llame a su proveedor de atención médica si experimenta cansancio inusual, falta de energía, mareos o desmayos. Es posible que deba dejar de tomar RETACRIT.

- **Reacciones alérgicas graves.** Las reacciones alérgicas graves pueden causar erupción cutánea, picazón, dificultad para respirar, sibilancias, mareos y desmayos debido a una disminución de la presión arterial, inflamación alrededor de la boca o los ojos, pulso rápido o sudoración. Si experimenta una reacción alérgica grave, deje de usar RETACRIT y llame a su profesional de atención médica o busque ayuda médica inmediatamente.
- **Reacciones cutáneas graves.** Los signos y síntomas de reacciones cutáneas graves con RETACRIT pueden incluir erupción cutánea con picazón, ampollas, llagas cutáneas, descamación o zonas de piel que se desprenden. Si experimenta cualquiera de estos síntomas, deje de usar RETACRIT y llame a su profesional de atención médica o busque ayuda médica de emergencia inmediatamente.
- **Peligros del uso de RETACRIT en viales de dosis múltiples en recién nacidos, bebés y mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.** No utilice RETACRIT en viales de dosis múltiples en recién nacidos, lactantes, mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, debido a que RETACRIT en estos viales contiene alcohol bencílico. Se ha demostrado que el alcohol bencílico causa daño cerebral, otros efectos secundarios graves y muerte en recién nacidos y bebés prematuros. Si usa RETACRIT en viales de dosis múltiples, no debe amamantar durante al menos 2 semanas después de la última dosis. La presentación de RETACRIT en viales de dosis única no contiene alcohol bencílico. Consulte “**¿Quién no debe tomar RETACRIT?**”

Los efectos secundarios frecuentes de RETACRIT incluyen los siguientes:

- |  |                                   |                          |
|--|-----------------------------------|--------------------------|
| • dolor de articulaciones, músculos o huesos                     | • erupción                        | • dolor de boca          |
| • fiebre   | • náuseas                         | • picazón                |
| • tos  | • vómitos                         | • dolor de cabeza        |
| • mareos   | • bloqueo de los vasos sanguíneos | • infección respiratoria |
| • alto nivel de azúcar en sangre                                 | • bajo nivel de glóbulos blancos  | • descenso de peso       |
| • niveles bajos de potasio en sangre                             | • problemas para dormir           | • depresión              |
| • escalofríos  | • dificultad para tragar          | • espasmo muscular       |
| • enrojecimiento y dolor en el lugar de la inyección de RETACRIT |                                   |                          |

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de RETACRIT. Su profesional de atención médica puede darle una lista más completa. Informe a su profesional de atención médica sobre cualquier efecto secundario que le preocupe o que no desaparezca.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico sobre los efectos secundarios. También puede notificar los efectos secundarios a la FDA, llame al 1-800-FDA-1088.

### ¿Cómo debo conservar RETACRIT?

- No agite RETACRIT.
- Guarde los viales de RETACRIT en la caja en la que vienen, para protegerlos de la luz.
- Almacene RETACRIT en el refrigerador, a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F).
- **No congele RETACRIT.** No use la caja de viales de dosis múltiples de RETACRIT si se ha congelado o si el área verde de la tira indicadora de congelación dentro de la caja de RETACRIT se ve blanca o turbia.
- Deseche los viales de dosis múltiples de RETACRIT antes de que transcurran 21 días desde el primer día en que inserte una aguja en el vial.
- Los viales de dosis única de RETACRIT deben usarse solo una vez. Deseche el vial después de su uso, incluso si queda medicamento en el vial.

### Mantenga RETACRIT y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

### Información general sobre RETACRIT.

A veces se prescriben medicamentos para fines distintos de los que figuran en la Guía del Medicamento. No use RETACRIT para una afección para la que no se haya prescrito. No administre RETACRIT a otras personas, incluso si experimentan los mismos síntomas que usted.

Podría causarles daño. Puede solicitar al profesional de atención médica o al farmacéutico la información sobre RETACRIT redactada para profesionales de atención médica.

### ¿Cuáles son los ingredientes de RETACRIT?

Ingrediente activo: epoetina alfa-epbx

Ingredientes inactivos:

- Los viales de dosis múltiples contienen alcohol bencílico.
- Todos los viales de dosis única contienen cloruro de calcio dihidrato, glicina, isoleucina, leucina, ácido L-glutámico, fenilalanina, polisorbato 20, cloruro de sodio, hidrogenofosfato de disodio, fosfato monobásico de sodio y treonina, en agua para inyección. Puede añadirse hidróxido de sodio y ácido clorhídrico para ajustar el pH.
- Todos los viales de dosis múltiples contienen alcohol bencílico, L-metionina, polisorbato 20, hidrogenofosfato de disodio, fosfato monobásico de sodio y sacarosa, en agua para inyección. Puede añadirse hidróxido de sodio y ácido clorhídrico para ajustar el pH.

Fabricado por Hospira, Inc., una empresa de Pfizer, Lake Forest, IL 60045, EE. UU.

Licencia de los EE. UU. n.º 1974

Distribuido por Pfizer Labs, división de Pfizer Inc., New York, NY 10017, EE. UU.

LAB-0827-7.0

Para obtener más información, ingrese en [www.pfizer.com](http://www.pfizer.com) o llame al 1-800-438-1985.



## Instrucciones de uso

### RETACRIT® (epoetina alfa-epbx)

Utilice estas instrucciones de uso si usted o su cuidador han recibido formación para administrar inyecciones de RETACRIT en casa. No se administre la inyección usted mismo, a menos que haya recibido formación de su profesional de atención médica. Si no está seguro de cómo administrarse la inyección o si tiene alguna pregunta, pida ayuda a su profesional de atención médica.

Antes de leer estas instrucciones de uso, lea la Guía del medicamento que viene con RETACRIT para obtener la información más importante que necesita conocer.

#### **Cuando reciba el vial de RETACRIT, asegúrese de lo siguiente:**

- El nombre RETACRIT aparezca en la etiqueta del envase y del vial.
- La fecha de caducidad de la etiqueta del vial no haya transcurrido. No utilice un vial de RETACRIT después de la fecha de caducidad que se indica en la etiqueta.
- La concentración de la dosis del vial de RETACRIT (cantidad de unidades por ml en la ficha técnica del vial) sea la misma que la recetada por su profesional de atención médica.
- Comprender lo que significa la concentración de la dosis de RETACRIT. Los viales de RETACRIT vienen en varias concentraciones de dosis. Por ejemplo, la concentración de la dosis puede describirse como 10,000 unidades/ml en la ficha técnica del vial. Esta concentración significa que cada 1 ml (mililitro) de líquido hay 10,000 unidades de medicamento. Su profesional de atención médica también puede referirse a un ml como "cc". Un ml equivale a la misma cantidad que un "cc".
- El líquido RETACRIT del vial es transparente e incoloro. No utilice RETACRIT si el líquido del vial parece decolorado o turbio, o si el líquido tiene grumos, escamas o partículas.
- El vial de RETACRIT tiene un tapón de color en la parte superior. No utilice un vial de RETACRIT si el tapón de color de la parte superior se ha extraído o no está colocado.
- Utilice solo el tipo de jeringa y aguja desechables que le haya recetado su profesional de atención médica.
- No agite RETACRIT. La agitación podría hacer que RETACRIT no funcionara. Al agitar RETACRIT, la solución del vial puede adquirir un aspecto espumoso y no debe utilizarse.
- No congele RETACRIT. No use un vial de RETACRIT que se haya congelado.
- No use la caja de viales de dosis múltiples de RETACRIT si se ha congelado o si el área verde de la tira indicadora de congelación dentro de la caja de RETACRIT se ve blanca o turbia.
- Almacene RETACRIT en el refrigerador, a una temperatura de entre 2 °C y 8 °C (entre 36 °F y 46 °F).
- Mantenga RETACRIT alejado de la luz.
- Los viales de dosis única de RETACRIT deben usarse solo una vez. Deseche el vial después de su uso, incluso si queda medicamento en el vial.
- Después de retirar una dosis del vial de dosis múltiples, guarde el vial en el refrigerador (pero no en el congelador). No almacene el vial durante más de 21 días.
- Deseche los viales de dosis múltiples según las instrucciones de su profesional de atención médica: o si no queda suficiente medicamento en el vial de dosis múltiples para otra dosis, o si han transcurrido más de 21 días desde que se introdujo una aguja por primera vez en el vial de dosis múltiples.

#### **¿Cómo debo prepararme para una inyección de RETACRIT?**

- Tenga siempre a mano una jeringa y una aguja adicional.
- Siga las instrucciones de su profesional de atención médica sobre cómo medir la dosis de RETACRIT. Esta dosis se medirá en unidades por ml o cc (1 ml equivale a 1 cc). Utilice una jeringa marcada en décimas de ml (por ejemplo, 0.2 ml o 0.2 cc). El uso de una jeringa incorrecta puede provocar un error en la dosis y podría inyectarse una cantidad excesiva o insuficiente de RETACRIT.

**Utilice únicamente jeringas y agujas desechables. Utilice las jeringas y agujas solo una vez y luego deséchelas según las instrucciones de su profesional de atención médica.**

**¿Qué debo saber sobre los diferentes tipos de viales de RETACRIT? RETACRIT viene en dos tipos de viales diferentes:**

- Viales de dosis única
- Viales de dosis múltiples

**El vial de dosis múltiples de RETACRIT contiene el conservante alcohol bencílico. Se ha demostrado que el alcohol bencílico causa daño cerebral, otros efectos secundarios graves y muerte en recién nacidos y bebés prematuros. La presentación de RETACRIT en viales de dosis única no contiene alcohol bencílico.**

**Importante: Siga estas instrucciones atentamente para evitar infecciones. Preparación de la dosis:**

1. Extraiga el vial de RETACRIT del refrigerador. Durante este tiempo, proteja la solución de la luz.
2. No utilice un vial de dosis única de RETACRIT más de una vez.
3. No agite RETACRIT.
4. Reúna los demás suministros que necesitará para la inyección (vial, jeringa, toallitas con alcohol, bola de algodón y un recipiente resistente a las perforaciones para desechar la jeringa y la aguja). Consulte la Figura 1.



**Figura 1**

5. Compruebe la fecha del vial de RETACRIT para asegurarse de que el fármaco no ha caducado.
6. Lávese bien las manos con agua y jabón antes de preparar el medicamento. Consulte la Figura 2.



**Figura 2**

7. Gire la tapa protectora de color de la parte superior del vial. No retire el tapón de goma gris. Limpie la parte superior del tapón de goma gris con una toallita con alcohol. Consulte las Figuras 3 y 4.



**Figura 3**



**Figura 4**

8. Revise el envase que contiene la jeringa. Si el envase se abrió o dañó, no utilice esa jeringa. Deseche la jeringa en el recipiente adecuado para objetos punzantes. Si el envase de la jeringa no está dañado, abra el envase y extraiga la jeringa.
9. Con una jeringa y una aguja que le haya recomendado su profesional de atención médica, retire con cuidado el capuchón de la aguja. Consulte la Figura 5. A continuación, tire del émbolo de la jeringa para permitir el ingreso de aire. La cantidad de aire ingresado en la jeringa debe ser igual a la cantidad (ml o cc) de la dosis de RETACRIT prescrita por su profesional de atención médica. Consulte la Figura 6.

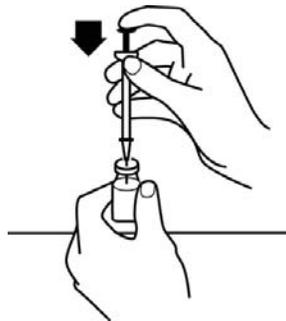


**Figura 5**



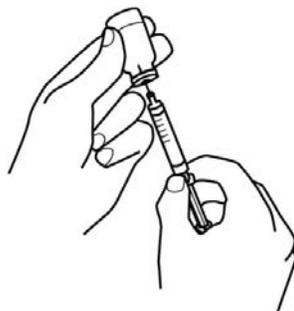
**Figura 6**

10. Con el vial sobre una superficie de trabajo plana, inserte la aguja directamente a través del tapón de goma gris del vial de RETACRIT. Consulte la Figura 7.
11. Presione el émbolo de la jeringa hacia abajo para inyectar el aire de la jeringa en el vial de RETACRIT. El aire inyectado en el vial permitirá extraer RETACRIT fácilmente hacia la jeringa. Consulte la Figura 7.



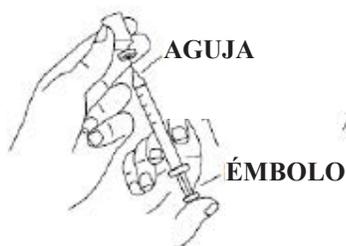
**Figura 7**

12. Mantenga la aguja dentro del vial. Coloque el vial y la jeringa boca abajo. Asegúrese de que la punta de la aguja esté en contacto con el líquido RETACRIT. Mantenga el vial boca abajo. Tire lentamente del émbolo para llenar la jeringa con RETACRIT líquido hasta el número (ml o cc) que coincida con la dosis prescrita por su profesional de atención médica. Consulte la Figura 8.

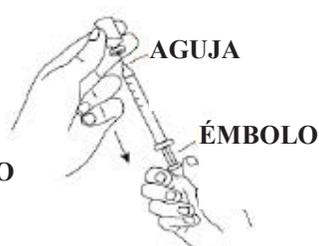


**Figura 8**

13. Mantenga la aguja en el vial. Compruebe si hay burbujas de aire en la jeringa. Una pequeña cantidad de aire es inofensiva. Una burbuja de aire demasiado grande le dará la dosis incorrecta de RETACRIT. Para eliminar las burbujas de aire, golpee suavemente la jeringa con los dedos hasta que las burbujas suban a la parte superior de la jeringa. Empuje lentamente el émbolo hacia arriba para forzar la salida de las burbujas de aire de la jeringa. Mantenga la punta de la aguja en el líquido RETACRIT. Tire del émbolo hasta llegar al número de la jeringa que corresponda a su dosis. Compruebe de nuevo si hay burbujas de aire. Si todavía hay burbujas de aire, repita los pasos anteriores para eliminarlas. Consulte las Figuras 9 y 10.



**Figura 9**



**Figura 10**

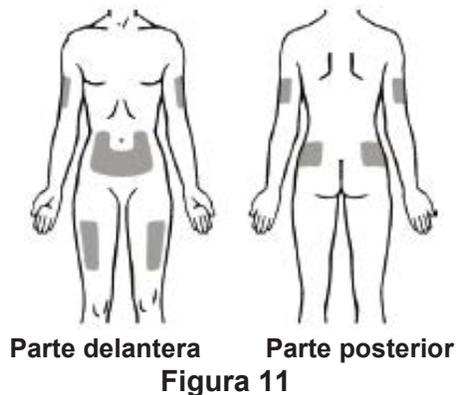
14. Vuelva a comprobar que tiene la dosis correcta en la jeringa. Apoye el vial acostado con la aguja todavía dentro hasta que haya seleccionado y preparado el lugar de la inyección.

**Selección y preparación del lugar de inyección:**

RETACRIT se puede inyectar en el cuerpo de dos maneras (vías) diferentes, como se describe a continuación. Siga las instrucciones de su profesional de atención médica sobre cómo inyectar RETACRIT. En los pacientes que reciben hemodiálisis, se recomienda la vía intravenosa (IV).

**1. Vía subcutánea:**

- RETACRIT puede inyectarse directamente en una capa de grasa bajo la piel. Esto se denomina inyección subcutánea. Al administrar inyecciones subcutáneas, siga las instrucciones de su profesional de atención médica sobre cómo cambiar el lugar de cada inyección. Es recomendable anotar el lugar de la inyección.
- No inyecte RETACRIT en una zona sensible, enrojecida, con hematomas, endurecida o con cicatrices o estrías. Los lugares recomendados para la inyección se muestran en la Figura 11 a continuación e incluyen los siguientes:
  - o La zona externa de la parte superior de los brazos
  - o El abdomen (excepto la zona de 5 cm alrededor del ombligo)
  - o El frente de la zona media de los muslos
  - o El área superior externa de las nalgas

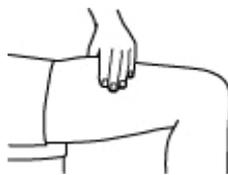


- Limpie la piel con una toallita con alcohol en el lugar donde se colocará la inyección. Tenga cuidado de no tocar la zona de la piel que acaba de limpiar. Consulte la Figura 12.



**Figura 12**

- Vuelva a comprobar que la cantidad correcta de RETACRIT esté en la jeringa.
- Retire la jeringa preparada y la aguja del vial de RETACRIT y sosténgala con la mano que usará para inyectar el medicamento.
- Utilice la otra mano para pellizcar un pliegue de piel en el lugar de inyección limpio. No toque la zona limpia de la piel. Consulte la Figura 13.



**Figura 13**

- Sostenga la jeringa como si sostuviera un lápiz. Con un movimiento rápido, como al lanzar un dardo, inserte la aguja en línea recta hacia arriba y hacia abajo (ángulo de 90 grados) o con un ligero ángulo (45 grados) en la piel. Inyecte la dosis prescrita por vía subcutánea según las instrucciones de su médico, personal de enfermería o farmacéutico. Consulte la Figura 14.

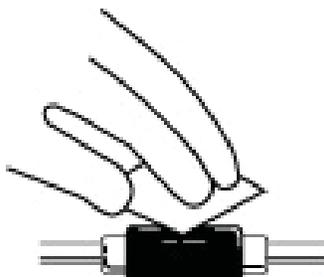


**Figura 14**

- Retire la aguja de la piel, presione con una bola de algodón o gasa sobre el lugar de la inyección y sosténgala durante varios segundos. No vuelva a tapar la aguja.
- Deseche la jeringa y la aguja usadas tal como se describe a continuación. No reutilice las jeringas ni las agujas.

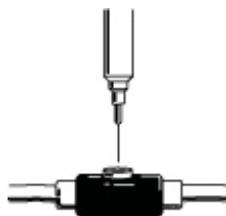
## 2. Vía intravenosa:

- RETACRIT se puede inyectar en la vena a través de un puerto de acceso especial colocado por su profesional de atención médica. Este tipo de inyección de RETACRIT se denomina inyección intravenosa (IV). Esta vía suele ser para pacientes que reciben hemodiálisis.
- Si tiene acceso vascular a diálisis, asegúrese de que funcione, según le indicó su profesional de atención médica. Asegúrese de informar a su profesional de atención médica de inmediato si tiene algún problema o pregunta.
- Limpie el puerto venoso del catéter de hemodiálisis con una toallita con alcohol. Consulte la Figura 15.



**Figura 15**

- Introduzca la aguja de la jeringa en el puerto venoso limpio y empuje el émbolo hasta el fondo para inyectar toda la dosis de RETACRIT. Consulte la Figura 16.



**Figura 16**

- Retire la jeringa del puerto venoso. No vuelva a tapar la aguja.
- Deseche la jeringa y la aguja usadas tal como se describe a continuación.

### **¿Cómo debo desechar los viales, las jeringas y las agujas?**

No reutilice los viales, las jeringas ni las agujas de dosis única. Deseche los viales, las jeringas y las agujas según las instrucciones de su profesional de atención médica o siguiendo estos pasos:

- No elimine los viales, las jeringas ni las agujas junto con la basura doméstica o reciclable.
- No vuelva a colocar el capuchón en la aguja.
- Coloque todas las agujas y jeringas usadas en un recipiente desechable resistente a las perforaciones y con tapa. No utilice envases de vidrio o plástico transparente, ni ningún recipiente que se recicle o devuelva a una tienda.
- Mantenga el recipiente desechable resistente a las perforaciones fuera del alcance de los niños.
- Cuando el recipiente desechable resistente a las perforaciones esté lleno, coloque cinta adhesiva alrededor del tapón o la tapa para asegurarse de que no se salga. Elimine el recipiente desechable resistente a las perforaciones según las instrucciones de su profesional de atención médica. Puede haber leyes estatales y locales especiales para desechar agujas y jeringas usadas. **No elimine el recipiente desechable a prueba de perforaciones junto con la basura doméstica. No lo recicle.**

**Mantenga RETACRIT y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Estas instrucciones de uso han sido aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.



Fabricado por Hospira, Inc., una empresa de Pfizer, Lake Forest, IL 60045, EE. UU.

Licencia de los EE. UU. n.º 1974

Distribuido por Pfizer Labs, división de Pfizer Inc., Nueva York, NY 10017 EE. UU.

LAB-0828-5.0

Revisado: 8/2020