



La epoetina alfa es una glicoproteína producida mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino que tiene los mismos efectos que la eritropoyetina endógena. Después de unirse a su receptor en la superficie celular, la epoetina alfa activa las vías de transducción de señales que afectan a la apoptosis, estimula la proliferación de células eritroides e induce la liberación de reticulocitos desde la médula ósea hasta la sangre periférica, donde maduran a eritrocitos.

## **USO CLÍNICO**

La epoetina alfa se emplea en los siguientes usos en edad pediátrica.

- Anemia sintomática secundaria a enfermedad renal crónica en niños a partir de 1 año, tanto en pacientes bajo tratamiento sustitutivo renal como en etapas previas de la enfermedad (**A**).
- Anemia sintomática secundaria a tratamiento con quimioterapia mielosupresora (**E: off-label**).
- Pacientes HIV positivos bajo tratamiento con zidovudina (**E: off-label**).
- Anemia sintomática secundaria a prematuridad (**E: off-label**).
- Encefalopatía hipóxico-isquémica en neonatos a término (**E: off-label**).
- Neuroprotección en neonatos prematuros (**E: off-label**).

En adultos también está indicada en pacientes quirúrgicos incluidos en un programa de predonación autóloga y en cirugía mayor ortopédica electiva, no habiendo datos clínicos en población pediátrica.

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis y pauta terapéutica deben ser individualizadas y cuidadosamente monitorizadas. Puede utilizarse vía subcutánea e intravenosa. Las dosis propuestas están basadas fundamentalmente en la administración subcutánea: la vía intravenosa puede precisar un aumento del 30-50% de las dosis indicadas.

### **Enfermedad renal crónica:**

La vía intravenosa es preferida en pacientes en hemodiálisis, pero, en general, se utiliza por vía subcutánea en el resto de los casos.

### **Dosis inicial:**

- Lactantes, niños y adolescentes <16 años de edad: 50 UI/kg/dosis, 3 veces a la semana.
- Adolescentes >16 años de edad: 50-100 UI/kg/dosis, 3 veces a la semana.

### **Ajuste posterior:**

- Incrementar dosis en un 25% en caso de que la Hb no aumente >1-2 g/dl después de 4 u 8 semanas de tratamiento, respectivamente, y la Hb permanezca por debajo del rango de objetivo (11-12 g/dl). No aumentar dosis más de una vez cada 4 semanas.
- Reducir dosis en un 25% en caso de alcanzar el rango de objetivo de Hb (11-12 g/dl) o si la Hb

aumenta >1 g/dl en cualquier periodo de 2 semanas. La dosis puede reducirse con un intervalo menor de 4 semanas si es necesario.

- Suspender si Hb >13 g/dl. Reiniciar el tratamiento con un 25% menos de dosis cuando la Hb alcance el rango terapéutico (11-12 g/dl).

### **Cáncer bajo tratamiento con quimioterapia mielosupresora:**

La epoetina alfa está indicada únicamente si Hb <10 g/dl y la duración anticipada de la mielosupresión es superior a 2 meses.

- Niños >5 años de edad y adolescentes: dosis inicial de 600 UI/kg/dosis, una vez a la semana. Se deberá utilizar la mínima dosis necesaria para evitar necesidad de transfusión, valorando interrupción del tratamiento o ajuste de dosis si Hb >12 g/dl o aumentos rápidos en los niveles de Hb (a partir de 2 g/dl en 4 semanas).

### **Pacientes HIV positivos bajo tratamiento con zidovudina:**

Uso controvertido por datos clínicos limitados. Valorar sustituir zidovudina por otro tratamiento antiretroviral en caso de anemia, antes de considerar su indicación.

- Lactantes >3 meses hasta 17 años de edad: 50-400 UI/kg/dosis, 2-3 veces a la semana.

### **Anemia de la prematuridad (datos clínicos limitados):**

- Neonatos prematuros: 750-1200 UI/kg/semana, en 2-3 dosis semanales.

### **Encefalopatía hipóxico-isquémica en neonatos a término (datos clínicos limitados):**

- Dosis baja: dosis inicial subcutánea de 300-500 UI/kg, seguida por dosis de mantenimiento intravenosa de 300-500 UI/kg/dosis cada 48 horas, durante 2 semanas.
- Dosis alta: dosis inicial intravenosa de 1000 UI/kg/dosis los días 1, 2, 3, 5 y 7 de vida.

### **Neuroprotección en neonatos prematuros (datos clínicos limitados):**

- Neonatos prematuros (edad gestacional menor o igual a 32 semanas): dosis inicial intravenosa de 500 UI/kg, una vez dentro de las primeras 72 horas de vida, seguida de dosis de mantenimiento de 500 UI/kg/dosis cada 48 horas, durante 2 semanas.

### **Pacientes con insuficiencia renal o hepática:**

No se requiere ajuste de dosis.

### **Administración:**

Antes del uso, esperar a que la jeringa alcance la temperatura ambiente (15-30 minutos). Como con cualquier otro producto inyectable, se comprobará que no existen partículas en la solución o cambios de color.

### **Vía intravenosa (pacientes con acceso venoso disponible o en hemodiálisis):**

Administrar durante un periodo mínimo de 1-5 minutos, dependiendo de la dosis total. En pacientes hemodializados, puede ser administrado en bolo intravenoso durante la sesión de diálisis a través de un puerto venoso adecuado en la línea de diálisis. Alternativamente, la inyección puede ser administrada al final de la sesión a través del sistema para agujas de la fístula, seguida de 10 ml de solución salina isotónica para limpiar el entubado y asegurar una inyección satisfactoria del producto dentro de la circulación.

Es preferible utilizar una administración más lenta en pacientes que presentan “síntomas gripales” como reacción al tratamiento.

### **Vía subcutánea:**

Por lo general no deberá excederse de un volumen máximo de 1 ml en un lugar de inyección. En caso de volúmenes superiores, se elegirá más de un lugar para administrar la inyección.

Las inyecciones se deben administrar en las extremidades o en la pared abdominal anterior.

## **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a epoetina alfa o a alguno de los excipientes incluidos.
- Hipertensión arterial no controlada.
- Neutropenia en recién nacidos.
- Los pacientes que desarrollen aplasia pura de células rojas siguiendo un tratamiento con cualquier eritropoyetina no deben recibir tratamiento con epoetina alfa.
- Pacientes quirúrgicos que por algún motivo no puedan recibir un tratamiento profiláctico antitrombótico adecuado.

## **PRECAUCIONES**

- La eficacia del tratamiento con epoetina alfa puede verse reducida debido a diversos factores como déficit de hierro, vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico, infección e inflamación, sangrado y fibrosis de médula ósea. Estos deben ser corregidos adecuadamente antes y durante la administración de epoetina alfa. Deben comprobarse periódicamente los depósitos de hierro y, en caso necesario, administrar suplementos de estos.
- Deberá ser estrechamente monitorizada la presión arterial en todos los pacientes tratados con epoetina alfa. Su uso deberá realizarse con precaución en hipertensión arterial y valorar su suspensión en caso de mal control de esta. Se ha observado un aumento de la incidencia de eventos tromboticos vasculares en pacientes que reciben epoetina alfa, especialmente en pacientes con cáncer y Hb >12 g/dl, por lo que se requiere monitorización estrecha de los niveles de hemoglobina.
- La epoetina alfa puede actuar como un factor de crecimiento y, en teoría, podría afectar a la progresión del tumor, por lo que deberá valorarse su uso en este tipo de pacientes. Utilizar la mínima dosis de epoetina alfa necesaria para evitar las transfusiones. Epoetina alfa no está indicada en pacientes con cáncer que no reciben tratamiento quimioterápico.
- La epoetina alfa debe utilizarse con precaución en pacientes con epilepsia, antecedentes de convulsiones o trastornos médicos asociados a una predisposición a la actividad convulsiva, como infecciones del sistema nervioso central (SNC) y metástasis cerebral.
- En casos aislados se ha observado hiperpotasemia. En pacientes con enfermedad renal crónica,

la corrección de la anemia podría dar lugar a un aumento del apetito y de la ingesta de potasio y proteínas. Puede que se requiera un ajuste periódico de las sesiones de diálisis para mantener los niveles de urea, creatinina y potasio en el rango deseado. Si se observa un nivel de potasio sérico elevado (o un aumento de este), debe considerarse la suspensión de epoetina alfa hasta que la hiperpotasemia se haya corregido.

- Durante el tratamiento con epoetina alfa puede producirse un aumento moderado dosis-dependiente del recuento plaquetario dentro del rango normal. Este aumento remitirá durante el curso del tratamiento continuado. Se recomienda controlar regularmente el recuento de plaquetas durante las primeras 8 semanas de tratamiento.
- Durante la terapia con epoetina alfa puede requerirse un aumento de la dosis de heparina en las sesiones de hemodiálisis como consecuencia del aumento del volumen de la masa celular.
- Se han observado reacciones adversas cutáneas graves, como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), lo que supone una contraindicación absoluta y definitiva para su administración posterior.
- Epoetina alfa puede ser asociada a un incremento del riesgo de retinopatía del prematuro, por lo que debe valorarse el riesgo-beneficio de su administración.
- Algunas presentaciones de epoetina alfa contienen alcohol bencílico, excipiente contraindicado en neonatos debido al riesgo de efectos adversos como acidosis metabólica, depresión respiratoria y del sistema nervioso central y kernicterus. También se recomienda evitar su administración en niños menores de 3 años durante periodos superiores a una semana.

## **EFECTOS SECUNDARIOS**

La reacción adversa más frecuente durante el tratamiento con epoetina alfa es un incremento dosis-dependiente en la presión sanguínea o el empeoramiento de una hipertensión ya existente. Las reacciones adversas al fármaco observadas con mayor frecuencia en ensayos clínicos son:

- Sistema cardiovascular: **hipertensión arterial**, trombosis venosa y arterial, infarto de miocardio, ictus, edema, dolor torácico.
- Sistema nervioso central: **cefalea**, mareos, insomnio, crisis cerebral.
- Dermatológicas: **exantema**, **prurito**, urticaria, edema.
- Gastrointestinal: **náuseas**, **vómitos**, diarrea, estomatitis.
- Hematológicos: leucopenia, neutropenia.
- Local: **dolor e inflamación en el lugar de la administración subcutánea**.
- Neuromuscular: **artralgia**, mialgia, calambres.
- Respiratorio: **tos**, infección respiratoria de vías altas.
- Otras: **fiebre**, reacciones de hipersensibilidad.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

- La epoetina alfa puede favorecer el efecto trombogénico de lenalidomida, pomalidomida y talidomida.
- Nandrolona puede potenciar los efectos fisiológicos de epoetina alfa.
- Dado que la ciclosporina se une a los glóbulos rojos existe la posibilidad de interacción con este medicamento, por lo que deben controlarse los niveles de ciclosporina en sangre.
- No existe evidencia de interacción entre epoetina alfa y G-CSF o GM-CSF.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

**Conservación y estabilidad:** conservar en nevera (2-8 °C). Este intervalo de temperatura se debe de mantener de forma rigurosa hasta la administración al paciente. Conservar en el envase original para protegerlo de la luz. No congelar ni agitar. Para su uso ambulatorio, el medicamento se puede sacar fuera de la nevera, sin volver a meterlo, durante un periodo máximo de 3 días a temperatura no superior a 25 °C. Si el medicamento no se ha utilizado al final de este periodo, se debe desechar.

**Incompatibilidades:** no administrar en perfusión intravenosa o junto con otras soluciones de medicamentos.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse online en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado en agosto de 2020]. Disponible en [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/60579/FT\\_60579.html](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/60579/FT_60579.html)
- Aher SM, Ohlsson A. Late erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;4:CD004868.
- American Pharmacists Association (ed.). *Pediatric and Neonatal Dosage Handbook*. 18.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Circular N.º1/2018: Actualización de la información sobre excipientes en la información de medicamentos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2018/docs/circular\\_1-2\\_018-actualizacion-excipientes-medicamentos.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2018/docs/circular_1-2_018-actualizacion-excipientes-medicamentos.pdf)
- Fenaux P, Santini V, Spiriti MAA, *et al.* A phase 3 randomized, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of epoetin- $\alpha$  in anemic patients with low-risk MDS. *Leukemia.* 2018;32(12):2648-58.
- Ferri RS, Adinolfi A, Orsi AJ, *et al.* Treatment of anemia in patients with HIV infection-part 2: guidelines for management of anemia. *J Assoc Nurses AIDS Care.* 2002;13(1):50-9.
- Juul SE, Comstock BA, Wadhawan R, *et al.* A randomized trial of erythropoietin for neuroprotection in preterm infants. *N Engl J Med.* 2020; 382(3):233-43.
- Juul SE, McPherson RJ, Bauer LA, *et al.* A Phase I/II Trial of High-Dose Erythropoietin in Extremely Low Birth Weight Infants: Pharmacokinetics and Safety. *Pediatrics.* 2008;122(2):383-91.
- McGowan T, Vaccaro NM, Beaver JS, *et al.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of extended dosing of epoetin alfa in anemic patients who have chronic kidney disease and are not on dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3(4):1006-14.
- Natalucci G, Latal B, Koller B, *et al.* Effect of early prophylactic high-dose recombinant human erythropoietin in very preterm infants on neurodevelopmental outcome at 2 years: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2016; 315(19):2079-85.
- Ohlsson A, Aher SM. Early erythropoiesis-stimulating agents in preterm or low birth weight

infants. Cochrane Database Syst Rev. 2017;11(11):CD004863.

- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet] [consultado en agosto de 2020]. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Wu YW, Mathur AM, Chang T, *et al.* High-dose erythropoietin and hypothermia for hypoxic-ischemic encephalopathy: a phase II trial. *Pediatrics*. 2016;137(6):e20160191.
- Zhu C, Kang W, Xu F, *et al.* Erythropoietin improved neurologic outcomes in newborns with hypoxic-ischemic encephalopathy. *Pediatrics*. 2009; 124(2):e218-26.

**Fecha de actualización:** agosto de 2020.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**