



La eritropoyetina es una glucoproteína que estimula la formación de eritrocitos a partir de sus progenitores, actuando como factor estimulante de la mitosis y hormona de diferenciación. Con la administración de epoetina beta aumentan el número de eritrocitos, los valores de hemoglobina (Hb) y la cifra de reticulocitos, al igual que la velocidad de incorporación de hierro.

USO CLÍNICO

Epoetina beta se ha utilizado en población pediátrica para las siguientes indicaciones:

- Tratamiento de la anemia sintomática asociada a la enfermedad renal crónica (**A**).
- Anemia sintomática secundaria a prematuridad (**A**).
- Anemia sintomática secundaria a tratamiento con quimioterapia mielosupresora (**E: off-label**).

En adultos está indicado en el tratamiento de la anemia sintomática asociada a enfermedad renal crónica (ERC), anemia secundaria a neoplasias no mieloides tratados con quimioterapia y para aumentar el rendimiento de la sangre autóloga en pacientes incluidos en un programa de predonación.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Tratamiento de la anemia sintomática asociada a la enfermedad renal crónica en pacientes adultos y pediátricos:

Epoetina beta se puede administrar tanto por vía subcutánea como intravenosa. En pacientes que no están sometidos a hemodiálisis es preferible utilizar la vía subcutánea. El tratamiento con epoetina beta se divide en dos fases:

Fase de corrección:

Administración subcutánea: dosis inicial de 20 UI/kg, 3 veces por semana, que puede incrementarse cada 4 semanas en 3 x 20 UI/kg si el aumento de la hemoglobina no ha sido adecuado (<0,25 g/dl por semana). La dosis semanal puede dividirse en dosis diarias.

Administración intravenosa: dosis inicial es 40 UI/kg 3 veces por semana, que puede aumentarse al cabo de 4 semanas a 80 UI/kg tres veces por semana y si son necesarios incrementos ulteriores serán de 20 UI/kg tres veces por semana, con intervalos mensuales.

Por ambas vías de administración, la dosis máxima no debe superar 720 UI/kg por semana.

Fase de mantenimiento:

Para mantener el nivel de hemoglobina entre 10 y 12 g/dl, la dosis es inicialmente reducida a la mitad de la previamente administrada. Posteriormente, se ajustará la dosis individualmente para el paciente

a intervalos de 1-2 semanas (dosis de mantenimiento). Los pacientes que permanezcan estables en el régimen de una dosis única semanal pueden pasar a una administración única cada dos semanas. En este caso, puede ser necesario un aumento de la dosis. Los resultados de los estudios clínicos en niños han revelado que, en general, a menor edad se necesita una dosis mayor de epoetina beta.

Si la tasa de aumento de hemoglobina es mayor de 2 g/dl en un mes o si el nivel de hemoglobina está aumentando y se acerca a 12 g/dl, debe reducirse la dosis en aproximadamente un 25%.

Si el nivel de hemoglobina sigue aumentando, se debe interrumpir el tratamiento hasta que el nivel de hemoglobina empiece a disminuir, momento en el que se podrá reiniciar el tratamiento con una dosis aproximadamente un 25 % inferior a la dosis administrada previamente. Se debe monitorizar adecuadamente a los pacientes para garantizar que se utiliza la dosis eficaz más baja autorizada de epoetina beta que permita un control adecuado de los síntomas de la anemia al tiempo que se mantiene una concentración de hemoglobina inferior o igual a 12 g/dl.

Prevención de la anemia en prematuros con un peso corporal al nacer de 750 a 1500 g y una edad gestacional de menos de 34 semanas:

La solución se administra por vía subcutánea a una dosis de 250 UI/kg 3 veces por semana. Es probable que los niños que ya hayan recibido una transfusión previa cuando se inicie el tratamiento con epoetina beta no se beneficien tanto como los prematuros no transfundidos. La duración de tratamiento recomendada es de 6 semanas.

Anemia en pacientes con cáncer y quimioterapia mielosupresora:

La epoetina beta está indicada únicamente si la Hb <10 g/dl y la duración anticipada de la mielosupresión es superior a 2 meses. La dosis inicial sería 300-450 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 con insuficiencia hepática o renal:

Debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática crónica, así como en los pacientes con insuficiencia renal crónica a los que se les aumente la dosis de epoetina de forma escalonada (dosis acumuladas altas de epoetina pueden asociarse a un mayor riesgo de mortalidad, y de acontecimientos cardiovasculares y cerebrovasculares graves).

Administración:

Vía intravenosa o subcutánea. Solo se pueden inyectar soluciones claras o ligeramente opalescentes, incoloras y prácticamente libres de partículas visibles. Bajo ninguna circunstancia debe administrarse más de una dosis por jeringa; el medicamento es solo para uso individual.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos.
- Hipertensión mal controlada.

- Los pacientes que desarrollan aplasia pura de células rojas siguiendo un tratamiento con cualquier eritropoyetina no deben recibir tratamiento con epoetina beta.
- Pacientes quirúrgicos que por algún motivo no puedan recibir un tratamiento profiláctico antitrombótico adecuado.
- Pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía ortopédica mayor y presenten una enfermedad vascular grave.
- Algunas presentaciones de epoetina beta 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.

PRECAUCIONES

- La epoetina beta debe usarse con cautela en presencia de anemia refractaria con exceso de blastos en transformación, epilepsia, trombocitosis e insuficiencia hepática crónica.
- Deben excluirse las deficiencias de ácido fólico y vitamina B₁₂, pues reducen la eficacia de epoetina beta. Para garantizar una eritropoyesis eficaz, se debe evaluar el nivel de hierro en todos los pacientes antes y durante el tratamiento. La sobrecarga grave de aluminio debido al tratamiento de la insuficiencia renal puede comprometer la eficacia de epoetina beta.
- Se han notificado casos de aplasia pura de células rojas (APCR) causada por anticuerpos neutralizantes antieritropoyetina, asociados a tratamientos con eritropoyetinas, incluida epoetina beta. Estos anticuerpos han presentado reacción cruzada con todas las proteínas eritropoyéticas, por lo que los pacientes en los que se sospeche o se haya confirmado la presencia de anticuerpos neutralizantes contra eritropoyetina no deben ser tratados con epoetina beta.
- Puede aparecer un aumento de la tensión arterial o un agravamiento de la hipertensión arterial ya existente, especialmente en los casos en los que el hematocrito aumenta rápidamente. Estos incrementos en la tensión arterial pueden ser tratados con medicamentos. Si no pueden ser controlados con medicación se recomienda interrumpir transitoriamente la terapia con epoetina beta. Pueden producirse crisis hipertensivas con síntomas de encefalopatías y que requieren atención médica inmediata y cuidados médicos intensivos. Debe prestarse especial atención a las cefaleas súbitas lacerantes hemicraneales como posible signo de advertencia.
- Se han observado reacciones adversas cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. Si aparecen signos y síntomas que sugieran estas reacciones, se debe retirar inmediatamente epoetina beta y considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha presentado una reacción cutánea grave como SSJ o NET debido al uso de epoetina beta, el tratamiento con agentes estimulantes de la eritropoyesis no debe reanudarse en ese paciente.
- En pacientes con enfermedad renal crónica se recomienda el control regular de la cifra de plaquetas durante las 8 primeras semanas de tratamiento, así como no debe exceder el límite superior del rango recomendado de hemoglobina en la fase de mantenimiento (aumento del riesgo de fallecimiento y de acontecimientos cardiovasculares graves o cerebrovasculares).
- En niños prematuros no se podría descartar el riesgo potencial de que la eritropoyetina provoque retinopatía, por lo que se debe tener precaución y la decisión de tratar a un niño prematuro se debe tomar teniendo en cuenta el beneficio potencial y el riesgo de este tratamiento, así como las opciones alternativas de tratamiento que estén disponibles.
- En pacientes con enfermedad renal crónica, a menudo se precisa aumentar la dosis de heparina

durante la hemodiálisis en la terapia con epoetina beta debido al aumento del hematocrito.

- Los niveles séricos de potasio y fosfato deben ser controlados regularmente durante la terapia con epoetina beta. En caso de observar un nivel elevado o creciente de potasio se debe considerar la interrupción de la administración de epoetina beta hasta que el nivel haya sido corregido.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Se describen solo los frecuentes (1-10%), muy frecuentes (>10%) y los de relevancia clínica, para el resto consultar la ficha técnica (no hay datos específicos en pacientes pediátricos):

- Sistema cardiovascular: hipertensión arterial.
- Sistema nervioso central: cefalea.
- Trastornos de la sangre y sistema linfático: eventos tromboembólicos.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Los resultados clínicos obtenidos hasta el presente no ponen de manifiesto interacción alguna de epoetina beta con otros medicamentos.
- Los estudios llevados a cabo en animales mostraron que la epoetina beta no potencia la mielotoxicidad de los medicamentos citostáticos, tales como etopósido, cisplatino, ciclofosfamida y fluorouracilo.

DATOS FARMACÉUTICOS

Incompatibilidades: en ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

Precauciones especiales de conservación: conservar en nevera (2-8 °C). Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz. El producto sin reconstituir se puede mantener fuera de la nevera durante un único periodo de hasta 3 días a temperatura ambiente (no superior a 25 °C). La solución reconstituida debe permanecer fuera de la nevera solo el tiempo necesario para preparar las inyecciones.

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/dochtml/ft/97031042/FT_97031042.html
- Azmandian J, Abbasi MR, Pourfarziani V, *et al.* A Comparing Therapeutic Efficacy and Safety of Epoetin Beta and Epoetin Alfa in the Treatment of Anemia in End-Stage Renal Disease Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol.* 2018;48(4):251-9.

- Cabrera García L, Ruiz Antorán B, Sancho López A. Eritropoyetina: revisión de sus indicaciones. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2009;33:3-9.
- Epoetin beta. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30277694/>
- Kawai T, Kusano Y, Yamada K, *et al.* Long-term maintenance of hemoglobin levels in hemodialysis patients treated with bi-weekly epoetin beta pegol switched from darbepoetin alfa: a single-center, 12-month observational study in Japan. *J Artif Organs.* 2019; 22(2):146-53
- Maier RF, Obladen M, Scigalla P, *et al.* The effect of epoetin beta (recombinant human erythropoietin) on the need for transfusion in very-low-birth-weight infants. European Multicentre Erythropoietin Study Group. *N Engl J Med.* 1994; 330(17):1173-8
- Marec-Berard P, Chastagner P, Kassab-Chahmi D, *et al.* 2007 Standards, Options, and Recommendations: use of erythropoiesis-stimulating agents (ESA: epoetin alfa, epoetin beta, and darbepoetin) for the management of anemia in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53(1):7-12.
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2020 [consultado en agosto de 2020]. Disponible en: www.uptodate.com

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).