CM Comité de Medicamentos

La epoetina zeta es un agente estimulador de la eritropoyesis, obtenido de manera sintética. Su mecanismo de acción consiste en estimular la formación de eritrocitos a partir de precursores del reservorio de células madre. Se trata de un agente biosimilar de la epoetina alfa, con una calidad comparable a la misma y un perfil de seguridad y eficacia equivalentes.

USO CLÍNICO

Su uso clínico ha sido estudiado en grupos reducidos de pacientes menores de 18 años. La única indicación aprobada de manera específica para el uso de epoetina zeta en pacientes de 1-18 años es:

- Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes con enfermedad renal crónica sometidos a hemodiálisis (**A**).
- Otros usos derivados de las indicaciones de agentes biosimilares como la epoetina alfa son:
  - Tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad renal crónica, antes de comenzar tratamiento sustitutivo (hemodiálisis o diálisis peritoneal) (**E:** *off-label*).
  - Tratamiento de la anemia inducida por quimioterapia (**E**: *off-label*).
  - Pacientes programados para cirugía ortopédica mayor (**E:** *off-label*).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Tratamiento de la anemia sintomática en pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis:

La vía intravenosa en preferida en pacientes en hemodiálisis. El tratamiento se divide en dos fases: fase de corrección y fase de mantenimiento.

Fase de corrección: 50 UI/kg por vía intravenosa, 3 veces por semana. En caso necesario, aumentar o reducir la dosis en 25 IU/kg (3 veces por semana), hasta alcanzar el intervalo de concentración de hemoglobina deseado (esto se debe realizar en pasos de al menos 4 semanas).

Fase de mantenimiento: se debe realizar un ajuste adecuado de la dosis para mantener los valores de hemoglobina dentro del intervalo de concentración deseado (9,5 g/dl-11 g/dl). Por lo general, los niños con un peso inferior a 30 kg necesitan dosis de mantenimiento más altas que los niños con un peso superior a 30 kg y que los adultos. Asimismo, los pacientes pediátricos con unos valores iniciales de hemoglobina muy bajos pueden necesitar dosis de mantenimiento más altas que los pacientes con unos niveles iniciales de hemoglobina más altos.

Para el resto de las indicaciones no se ha establecido la seguridad y eficacia en población pediátrica, por lo que no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal:

No se ha establecido la seguridad de epoetina zeta en pacientes con disfunción hepática, por lo que

se recomienda utilizar con precaución.

Administración:

Administración intravenosa: se debe administrar de 1 a 5 minutos, dependiendo de la dosis total. En pacientes sometidos a hemodiálisis puede administrarse una inyección en bolo durante la sesión de diálisis o al final de esta. Es preferible una administración más lenta en los pacientes que reaccionan al tratamiento con síntomas pseudogripales.

Administración subcutánea: generalmente, no debe excederse un volumen máximo de 1 ml en un lugar de inyección. Las inyecciones se administran en los miembros o en la pared abdominal anterior. No existen indicaciones específicas de administración subcutánea en población pediátrica.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad a epoetina zeta o alguno de los excipientes.
- Hipertensión arterial no controlada.
- Aparición de aplasia pura de células rojas tras el tratamiento con cualquier eritropoyetina.
- Pacientes que vayan a ser sometidos a una intervención quirúrgica y presenten contraindicación para la profilaxis antitrombótica.
- Pacientes que vayan a ser sometidos a cirugía ortopédica mayor y presenten una enfermedad vascular grave.

PRECAUCIONES

- Antes de iniciar el tratamiento con epoetina zeta se deben evaluar y tratar todas las demás causas de anemia (deficiencia de hierro, folato o vitamina B_{12}, intoxicación por aluminio, infección o inflamación, pérdida de sangre, hemólisis y fibrosis de la médula ósea de cualquier origen).
- En todos los pacientes que reciben epoetina zeta se debe monitorizar y controlar de manera estricta la tensión arterial. En caso de no poder asegurarse un buen control de la tensión arterial, debe interrumpirse el tratamiento con epoetina zeta. Se debe prestar especial atención a las cefaleas repentinas y punzantes de tipo migrañoso como posible signo de advertencia.
- Epoetina zeta se debe utilizar con precaución en pacientes con epilepsia, antecedentes de convulsiones o enfermedades que predispongan a la presencia de convulsiones como, por ejemplo, las infecciones del sistema nervioso central (SNC) y las metástasis cerebrales.
- El uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis se ha asociado a un aumento de la incidencia de episodios vasculares como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar o infarto de miocardio. Se debe tener especial atención en aquellos pacientes con antecedentes de eventos trombóticos o factores de riesgo para los mismos, como la obesidad.
- En todos los pacientes, se debe realizar un control estrecho de los niveles de hemoglobina. Unos niveles por encima del intervalo de concentración establecido para la indicación de uso, supone un posible aumento del riesgo de episodios tromboembólicos y desenlaces mortales.
- Debe controlarse asimismo el recuento de plaquetas de manera regular, especialmente durante las primeras 8 semanas de tratamiento. El recuento de plaquetas puede sufrir un incremento moderado dosis-dependiente, dentro de límites normales, especialmente al inicio del tratamiento. No obstante, se han notificado trombocitosis por encima de los límites normales. Normalmente, este incremento desparece con el tratamiento continuado.

- Muy raramente, se ha observado la aparición o la exacerbación de una porfiria en pacientes tratados con epoetina zeta.
- Se han observado reacciones adversas cutáneas graves como síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, asociadas al tratamiento con epoetinas. Si el paciente ha presentado una reacción cutánea grave durante el tratamiento con epoetina zeta, se debe retirar de manera definitiva.
- Este medicamento contiene fenilalanina y puede ser perjudicial para personas con fenilcetonuria.
- Aplasia pura de células rojas (APCR): ante una disminución paradójica de la hemoglobina y aparición de anemia grave asociada a recuentos bajos de reticulocitos, se debe suspender el tratamiento con epoetina zeta y realizar un análisis de anticuerpos antieritropoyetina. También debe plantearse una exploración de la médula ósea para el diagnóstico de una APCR. No debe iniciarse una terapia con otro agente estimulante de la eritropoyesis debido al riesgo de reacción cruzada.

EFECTOS SECUNDARIOS

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

- Sistema nervioso: dolor de cabeza, convulsiones.
- Trastornos vasculares: hipertensión, trombos venosos y arteriales.
- Sistema respiratorio: tos.
- Sistema gastrointestinal: diarrea, náuseas y vómitos.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea.
- Sistema musculoesquelético y del tejido conjuntivo: artralgia, dolor óseo, mialgia y dolor de una extremidad.
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: pirexia, escalofríos, cuadro pseudogripal, reacción en el lugar de la inyección y edema periférico.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- No existen evidencias que indiquen que el tratamiento con epoetina zeta altere el metabolismo de otros medicamentos.
- Los medicamentos que reducen la eritropoyesis pueden reducir la respuesta a epoetina zeta.
- Ciclosporina: existe la posibilidad de interacción farmacológica, dado que la ciclosporina se une a las células sanguíneas rojas. Si se administran de forma concomitante, deben controlarse las concentraciones sanguíneas de ciclosporina y ajustar su dosis según la elevación del hematocrito.
- Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). No existen evidencias que indiquen una interacción entre epoetina zeta y G-CSF en lo que respecta a la diferenciación hematológica o la proliferación de muestras de biopsia de tumor *in vitro*.

DATOS FARMACÉUTICOS

Incompatibilidades: dado que no existen estudios de compatibilidad, se desaconseja mezclar epoetina zeta con otros medicamentos.

Conservación: se debe conservar en su embalaje original en nevera (entre 2-8 °C). Este intervalo de temperatura debe mantenerse de manera estrecha hasta la administración al paciente. Para su uso ambulatorio, se puede sacar el producto de la nevera durante 3 días siempre que se mantenga a una temperatura menor de 25 °C. Una vez fuera el producto de la nevera no se puede volver a introducir, y pasados los tres días se debe desechar.

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/07431014/FT_07431014.html
- Davis-Ajami ML, Wu J, Downton K, Ludeman E, Noxon V. Epoetin zeta in the management of anemia associated with chronic kidney disease, differential pharmacology and clinical utility. Biologics Targets Ther. 2014;8:155-167.
- Forbes CA, Worthy G, Harker J, Kleijnen J, Kutikova L, Zelek L, *et al*. Dose efficiency of erythropoiesis-stimulating agents for the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia: a systematic review. Clin Ther. 2014;1;36(4):594-610.
- Gertz B, Kes P, Essaian A, Bias P, Buchner A, Zellner D. Epoetin theta: efficacy and safety of subcutaneous administration in anemic pre-dialysis patients in the maintenance phase in comparison to epoetin beta. Curr Med Res Opin. 2012;28(7):1101-10.
- Hahn D, Esezobor CI, Elserafy N, Webster AC, Hodson EM. Short-acting erythropoiesis-stimulating agents for anaemia in predialysis patients. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Jan 9;1:CD011690.
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System; 1974-2012. Disponible en: http://www.thomsonhc.com/home/dispatch
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions; 2012 [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).