

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

EPREX 20.000 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenih injekcijskih brizgah
EPREX 30.000 i.e./0,75 ml raztopina za injiciranje v napolnjenih injekcijskih brizgah
EPREX 40.000 i.e./1,0 ml raztopina za injiciranje v napolnjenih injekcijskih brizgah

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Epoetin alfa* 40.000 i.e./ml (336,0 mikrogramov/ml)

0,5 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 20.000 i.e. (168,0 mikrogramov) epoetina alfa
0,75 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 30.000 i.e. (252,0 mikrogramov) epoetina alfa
1,0 ml napolnjena injekcijska brizga vsebuje 40.000 i.e. (336,0 mikrogramov) epoetina alfa.

*pridobljen z rekombinantno DNA tehnologijo na ovarijskih celicah hrčkov.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi.

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje anemije in zmanjšanje potreb po transfuziji pri odraslih bolnikih, pri katerih s kemoterapijo zdravimo solidne tumorje, maligni limfom ali multipli mielom in pri tveganju za transfuzijo, ki ga ocenimo glede na bolnikovo splošno zdravstveno stanje (npr. kardiovaskularni status, bolnik ima anemijo že na začetku zdravljenja s kemoterapijo).

Zdravilo EPREX lahko uporabimo za povečanje proizvodnje avtologne krvi pri bolnikih v programu samodarovanja krvi pred operacijo. Pri tej indikaciji moramo njegovo uporabo pretehtati glede na tveganje za tromboembolične dogodke, o katerih so poročali. Tako lahko zdravimo le bolnike z zmerno anemijo (Hb 100-130 g/l [6,2-8,1 mmol/l]), brez pomanjkanja železa, kadar so za načrtovani večji elektivni kirurški poseg potrebne velike količine krvi (4 ali več enot krvi za ženske oz. 5 ali več enot za moške), ob tem pa postopki za shranjevanje krvi niso na voljo ali so pomanjkljivi.

Zdravilo EPREX lahko uporabljamo za zmanjšanje izpostavljenosti alogenim transfuzijam krvi pred večjimi elektivnimi ortopedskimi kirurškimi posegi pri odraslih bolnikih brez pomanjkanja železa, pri katerih obstaja veliko tveganje za zaplete pri transfuziji. Uporabo moramo omejiti na bolnike z zmerno anemijo (npr. Hb 100-130 g/l), katerim program avtolognega darovanja krvi ni na voljo in pri katerih se pričakuje zmerna izguba krvi (900-1800 ml).

Med pripravo na kirurški poseg moramo vedno upoštevati postopke dobrega ravnanja s krvjo.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Način uporabe

Tako kot pri drugih zdravilih za injiciranje preverite, da v raztopini ni delcev in da njena barva ni spremenjena.

- a. Intravensko injiciranje: traja naj vsaj eno do pet minut, odvisno od skupnega odmerka.

Pri bolnikih, ki se na zdravljenje odzovejo z gripi podobnimi simptomi, je zaželeno počasneje injiciranje.

Zdravila ne dajajte v obliki intravenske infuzije ali v kombinaciji z drugimi zdravili.

- b. Subkutano injiciranje: na enem mestu injiciranja običajno ne smemo vbrizgati več kot 1 ml zdravila. V primeru večjih količin moramo zdravilo injicirati na več mestih.

Zdravilo injiciramo na okončinah ali na sprednji steni trebuha.

Kadar zdravnik oceni, da si lahko bolnik, ali mu lahko njegov skrbnik, varno in učinkovito subkutano injicira zdravilo EPREX, ga je potrebno poučiti o pravilnem odmerjanju in administraciji zdravila.

Glejte poglavje 3. Kako uporabljati zdravilo EPREX (navodila kako injicirati zdravilo EPREX) v Navodilu za uporabo.

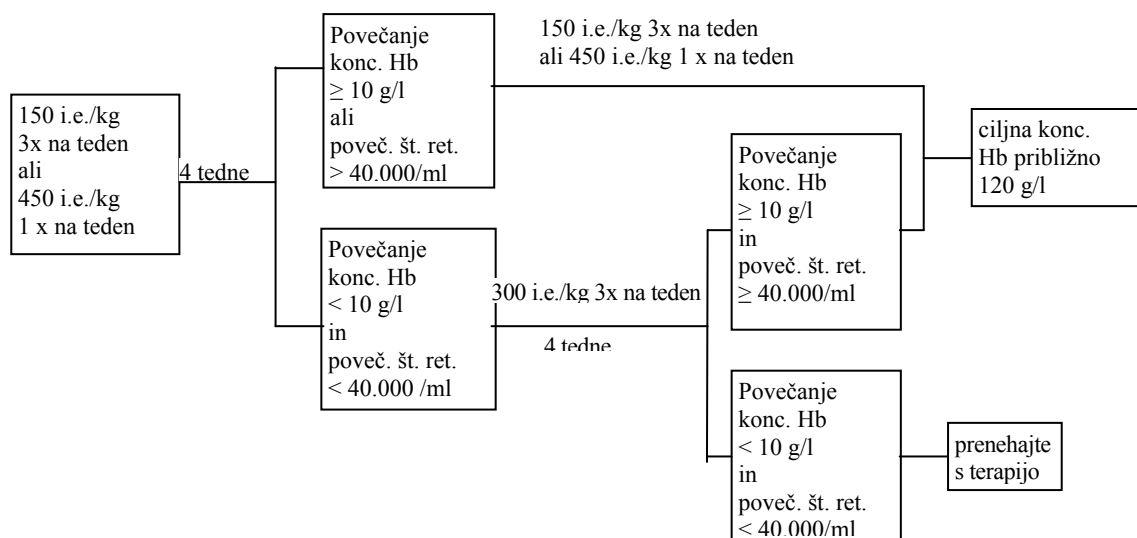
Zdravljenje anemije pri bolnikih, ki se zdravijo s kemoterapijo:

Pri bolnikih z anemijo je treba zdravilo dajati subkutano (npr. koncentracija hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)). Simptomi in posledice anemije se lahko spreminjajo glede na starost, spol in ostale spremljajoče bolezni; zdravnik mora oceniti klinično stanje vsakega posameznega bolnika.

Zaradi razlik med bolniki lahko občasno opazimo vrednosti hemoglobina, ki so nad ali pod želenimi vrednostmi. Na ta nihanja je potrebno odgovoriti z ustreznim prilagajanjem odmerka, ob upoštevanju ciljne koncentracije hemoglobina, ki je med 100 g/l (6,2 mmol/l) in 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogibati se je potrebno vrednosti hemoglobina nad 120 g/l, ki traja dlje časa; navodila za ustrezno prilagajanje odmerka, ko vrednosti hemoglobina presežejo 120 g/l (7,5 mmol/l) so opisana spodaj.

Zdravljenje z epoetinom alfa je treba nadaljevati še en mesec po končani kemoterapiji.

Začetni odmerek je 150 i.e./kg, 3-krat na teden, subkutano. Zdravilo EPREX lahko injiciramo tudi enkrat na teden, pri čemer je začetni odmerek 450 i.e./kg, subkutano. Če se je koncentracija hemoglobina zvišala vsaj za 10 g/l (0,62 mmol/l) oz. se je število retikulocitov po 4 tednih zdravljenja povečalo za $\geq 40,000$ celic/ μ l nad izhodiščno vrednost, mora odmerek ostati 150 i.e./kg 3-krat na teden ali 450 i.e./kg enkrat na teden. Če se je koncentracija hemoglobina zvišala za < 10 g/l ($< 0,62$ mmol/l) in število retikulocitov povečalo za $< 40,000$ celic/ μ l nad izhodiščno vrednost, odmerek povečamo na 300 i.e. /kg 3-krat na teden. Če se je po dodatnih 4 tednih zdravljenja z odmerki 300 i.e. /kg koncentracija hemoglobina zvišala za ≥ 10 g/l ($\geq 0,62$ mmol/l) oz. se je število retikulocitov povečalo za $\geq 40,000$ celic/ μ l, mora odmerek ostati 300 i.e./kg 3-krat na teden. Če pa se je koncentracija hemoglobina zvišala za < 10 g/l ($< 0,62$ mmol/l) in število retikulocitov povečalo za $< 40,000$ celic/ μ l nad izhodiščno vrednost, je odziv na zdravljenje malo verjeten, zato ga prekinemo. Spodnji diagram prikazuje priporočeni režim odmerjanja:



Bolnike je treba skrbno spremljati, da zagotovimo uporabo najnižjega učinkovitega odmerka zdravila za spodbujanje eritropoeze, za ustrezen nadzor anemije in njenih simptomov.

Prilagajanje odmerka za vzdrževanje koncentracije hemoglobina med 100 g/l in 120 g/l:

Če se koncentracija hemoglobina zviša za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l) na mesec, ali če koncentracija hemoglobina preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), moramo odmerek epoetina alfa zmanjšati za približno 25-50%. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), zdravljenje prekinemo, dokler se le-ta ne zniža pod 120 g/l (7,5 mmol/l). Zdravljenje nato nadaljujemo z odmerkom, ki je za 25% manjši od prejšnjega.

Odrasli kirurški bolniki, vključeni v program avtolognega zbiranja krvi za avtotransfuzijo

Zdravilo je treba dajati intravensko. V času darovanja krvi epoetin alfa dajemo po končanem postopku darovanja krvi.

Bolnike z blago anemijo (hematokrit 33-39%), ki jim bo treba za kasnejše avtotransfuzije odvzeti ≥ 4 enote krvi, moramo zdraviti z epoetinom alfa v odmerku 600 i.e./kg, 2-krat na teden v obdobju treh tednov pred kirurškim posegom. Ob uporabi tega režima so 81% bolnikov, zdravljenih z epoetinom alfa, lahko odvzeli ≥ 4 enote krvi v primerjavi s 37% bolnikov, ki so prejeli placebo. Zdravljenje z epoetinom alfa je zmanjšalo tveganje za izpostavljenost homologni krvi za 50% v primerjavi z bolniki, ki epoetina alfa niso prejeli.

Med zdravljenjem z epoetinom alfa morajo vsi bolniki prejemati zadostno količino dodatkov železa (npr. 200 mg železa na dan, peroralno). Da bi zagotovili ustrezne zaloge železa v telesu pred začetkom zdravljenja z epoetinom alfa, je treba začeti dodajati železo čim prej, tudi več tednov pred pričetkom avtolognega zbiranja krvi.

Odrasli kirurški bolniki, ki niso vključeni v program avtolognega zbiranja krvi za avtotransfuzijo

Zdravilo je treba dajati subkutano.

Priporočen režim odmerjanja je 600 i.e. epoetina alfa/kg, in sicer enkrat tedensko v obdobju treh tednov (na 21., 14. in 7. dan) pred kirurškim posegom in na dan kirurškega posega. Kadar moramo iz zdravstvenih razlogov skrajšati čas pred kirurškim posegom na manj kot 3 tedne, je treba dajati 300 i.e. epoetina alfa/kg 10 dni zapored pred kirurškim posegom, na dan kirurškega posega in še 4 dni takoj po njem. Če s preiskavami krvi, pred kirurškim posegom, ugotovimo zvišanje koncentracije hemoglobina na 150 g/l ali več, moramo zdravljenje z epoetinom alfa prekiniti.

Poskrbeti moramo, da bolnikom na začetku zdravljenja ne primanjkuje železa.

Med zdravljenjem z epoetinom alfa morajo vsi bolniki prejemati nadomestke železa (npr. 200 mg železa na dan, peroralno). Da bi zagotovili ustrezne zaloge železa v telesu, naj bolnik, če je le možno, železove dodatke začne jemati pred začetkom zdravljenja z epoetinom alfa.

4.3 Kontraindikacije

- Bolniki, pri katerih se po zdravljenju s katerikoli epoetinom razvije čista aplazija rdečih krvnih celic (Pure Red Cell Aplasia - PRCA), ne smejo dobivati zdravila EPREX ali kateregakoli drugega epoetina (glej poglavje 4.4 Čista aplazija rdečih krvnih celic).
- Nenadzorovana arterijska hipertenzija.
- Pri bolnikih, ki prejemajo epoetin alfa, je treba upoštevati vse kontraindikacije, povezane s programom avtolognega zbiranja krvi za kasnejše avtotransfuzije.
- Preobčutljivost za katerikoli sestavino tega zdravila.
- Pri bolnikih, pri katerih je predviden večji elektiven kirurški poseg in niso vključeni v program avtolognega zbiranja krvi je uporaba epoetina alfa kontraindicirana če imajo hudo koronarno, cerebrovaskularno, karotidno ali periferno arterijsko bolezen ali so nedavno preboleli miokardni infarkt ali cerebrovaskularni dogodek.
- Kirurški bolniki, ki iz kateregakoli razloga ne morejo prejemati ustrezne antitrombotične profilakse.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi pri uporabi zdravila

Splošno

Pri vseh bolnikih, ki prejemajo epoetin alfa, moramo skrbno spremljati in nadzorovati krvni tlak. Pri bolnikih z nezdravljeno, neustrezno zdravljeno ali slabo nadzorovano arterijsko hipertenzijo morate epoetin alfa uporabljati previdno. Morda bo potrebno uvesti ali povečati odmerek antihipertenziva. Če krvnega tlaka ne moremo uravnati, moramo zdravljenje z epoetinom alfa prekiniti. Epoetin alfa moramo uporabljati previdno pri bolnikih z epilepsijo in kronično boleznijo jeter.

Bolnikom s kroničnim ledvičnim odpovedovanjem in bolnikom z rakom, ki prejemajo epoetin alfa, moramo redno določati koncentracijo hemoglobina, dokler ne dosežemo stabilne vrednosti, nato pa jo določamo občasno.

Zaradi povečanega tveganja za pojav trombemboličnih dogodkov in smrtnih izidov pri bolnikih, pri katerih koncentracija hemoglobina naraste nad ciljne vrednosti za posamezno indikacijo je potrebno pri vseh bolnikih skrbno spremljati vrednosti hemoglobina.

Med zdravljenjem z epoetinom alfa se lahko število trombocitov zmerno poveča v odvisnosti od velikosti odmerka, vendar ostane v mejah normale. Z nadaljevanjem zdravljenja se število trombocitov zmanjša. Poročali so tudi o povečani pojavnosti trombocitemije. Prvih osem tednov zdravljenja priporočamo redno spremljanje števila trombocitov.

Vse druge vzroke anemije (pomanjkanje železa, hemoliza, izguba krvi, pomanjkanje vitamina B₁₂ ali folne kisline) moramo upoštevati in zdraviti pred začetkom zdravljenja z epoetinom alfa. V večini primerov se vrednosti feritina v serumu znižajo istočasno s povečanjem hematokrita. Za optimalen odgovor na zdravljenje z epoetinom alfa, je treba zagotoviti ustrezne zaloge železa:

- Bolnikom z rakom, pri katerih je zasičenost transferina manjša od 20%, priporočamo, da dnevno zaužijejo 200-300 mg železovih nadomestkov, peroralno.

Ko se odločamo o zvišanju odmerka epoetina alfa pri bolnikih z rakom, moramo skrbno pretehtati vse dodatne dejavnike za anemijo.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z epoetinom alfa, so zelo redko opazili pojav ali poslabšanje porfirije. Epoetin alfa je treba pri bolnikih s porfirijo uporabljati previdno.

Za izboljšanje sledljivosti zdravil, ki spodbujajo eritropoezo, morajo biti sprejeti vsi potrebni in možni ukrepi (npr: točne informacije o uporabljenem zdravilu morajo biti ustrezno dokumentirane). Zamenjavo enega zdravila, ki spodbuja eritropoezo z drugim lahko odobri le pooblaščen zdravnik.

Čista aplazija rdečih krvnih celic (PRCA)

Po več mesecih ali letih zdravljenja s subkutano apliciranim zdravilom EPREX so zelo redko poročali o PRCA, povzročeni s protitelesi. Če pri bolniku ugotovimo nenadno zmanjšanje ali izgubo učinka zdravila, ki je opredeljeno kot zmanjšanje koncentracije hemoglobina (za 10 do 20 g/l na mesec) s povečano potrebo po transfuziji, moramo določiti število retikulocitov in raziskati običajne vzroke neodzivnosti na zdravljenje z zdravilom EPREX (pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B₁₂, zastrupitev z aluminijem, okužba ali vnetje, izguba krvi in hemoliza).

Če je število retikulocitov majhno ($< 20.000/\text{mm}^3$ ali $< 20.000/\mu\text{l}$ ali $< 0,5\%$), medtem ko je število trombocitov in levkocitov normalno in nismo ugotovili nobenega drugega vzroka za zmanjševanje učinkovitosti, je za postavitev diagnoze čiste aplazije rdečih krvnih celic (PRCA) treba določiti protitelesa proti eritropoetinu in po potrebi opraviti pregled kostnega mozga.

Če sumimo na PRCA, povzročeno s protitelesi proti eritropoetinu, moramo zdravljenje z zdravilom EPREX takoj prekiniti. Zaradi verjetnosti navzkrižne reakcije s protitelesi, bolniku ne smemo dati drugega epoetina. Po potrebi je treba bolniku zagotoviti ustrezno zdravljenje, npr. transfuzijo krvi.

Zdravljenje anemije pri bolnikih, ki se zdravijo s kemoterapijo:

Eritropoetini so rastni faktorji, ki predvsem spodbujajo nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi tudi na površini različnih tumorskih celic. Kot pri vseh rastnih dejavnikih obstaja verjetnost, da bi lahko spodbujali razvoj katerekoli vrste rakave bolezni. V več nadzorovanih študijah, epoetini niso vplivali na izboljšanje celokupnega preživetja ali zmanjšanje tveganja za napredovanje tumorja pri bolnikih z anemijo povezano z rakom.

V nadzorovanih kliničnih preskušanjih je uporaba zdravila EPREX in ostalih zdravil, ki spodbujajo eritropoezo pokazala:

- zmanjšanje lokoregionalnega nadzora pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, ki so se zdravili z radioterapijo in so prejeli hemoglobin do ciljne vrednosti nad 140 g/l (8,7 mmol/l),
- skrajšanje celokupnega preživetja in zvišanje smrtnosti zaradi napredovanja bolezni po štirih mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, ki so se zdravile s kemoterapijo in so prejemale epoetine za doseganje koncentracije hemoglobina 120-140 g/l (7,5 – 8,7 mmol/l),
- povečano tveganje za smrt pri koncentracijah hemoglobina višjih od 120 g/l (7,5 mmol/l) pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso prejeli kemoterapije ali radioterapije. Zdravila za spodbujanje eritropoeze pri tej populaciji niso indicirana.

Glede na zgoraj navedeno, bi v nekaterih kliničnih primerih transfuzija krvi morala biti zdravljenje prve izbire za zdravljenje anemije pri bolnikih z rakom. Odločitev za uvedbo zdravljenja z rekombinantnim eritropoetinom mora biti osnovana na razmerju koristi in tveganja s sodelovanjem vsakega posameznega bolnika, in mora upoštevati vsako klinično stanje posebej. Dejavniki, ki jih je treba upoštevati, morajo vključevati vrsto tumorja in njegov stadij, stopnjo anemije, predviden čas preživetja, okolje, v katerem se bolnik zdravi, in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Pri ocenjevanju ustreznosti odmerka zdravila, ki spodbuja eritropoezo pri bolnikih z rakom, ki prejema kemoterapijo, moramo upoštevati, da minejo 2-3 tedni od začetka zdravljenja z epoetinom alfa do pojava eritrocitov, nastalih pod njegovim vplivom v krvi. (Posebna pozornost je potrebna, če bolnik prejema transfuzijo).

Ker so pri rakavih bolnikih, ki so prejeli zdravila za podbujanje eritropoeze, opažali povečano incidenco trombotičnih žilnih dogodkov (glejte poglavje 4.8), morate to tveganje skrbno pretehtati glede na pričakovano korist terapije (z epoetinom alfa), še posebej pri rakavih bolnikih s povečanim tveganjem za trombotične žilne dogodke, npr. pri tistih s prekomerno telesno maso in pri tistih s trombotičnimi žilnimi dogodki v pretekli anamnezi (npr. globoka venska tromboza ali pljučna embolija). Namen preiskovalne študije (BEST), pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, je bil ugotoviti ali zdravljenje z epoetinom alfa, po izboljšanju anemije pripomore k boljšemu izidu

zdravljenja. V tej študiji je bilo tveganje za smrtne trombotične dogodke večje pri bolnicah, ki so prejemale epoetin alfa kot pri tistih, ki so prejemale placebo.

Odrasli kirurški bolniki, vključeni v program avtolognega zbiranja krvi za avtotransfuzijo:

Upoštevati moramo vsa posebna opozorila in posebne previdnostne ukrepe v zvezi z avtolognim zbiranjem krvi za kasnejše avtotransfuzije, še posebej rutinsko nadomeščanje volumna.

Odrasli kirurški bolniki, ki niso vključeni v program avtolognega zbiranja krvi za avtotransfuzijo:

Pri bolnikih, pri katerih je predviden večji elektivni ortopedski kirurški poseg, je treba, če je le možno, ugotoviti vzrok za anemijo in ga odpraviti pred začetkom zdravljenja z epoetinom alfa.

V tej skupini bolnikov lahko trombotični dogodki predstavljajo tveganje, zato je treba to možnost skrbno pretehtati glede na korist, ki bi jo bolnikom v tej skupini prineslo zdravljenje.

Bolniki, pri katerih je predviden večji elektivni ortopedski kirurški poseg, morajo prejeti ustrezno antitrombotično profilakso, zaradi tveganja za trombotične žilne dogodke pri kirurških bolnikih, posebno pri tistih z boleznijo srca in ožilja. Poleg tega pa je pri bolnikih s tveganjem za nastanek globoke venske tromboze potrebna posebna previdnost. Pri bolnikih z izhodiščno koncentracijo hemoglobina > 130 g/l ne moremo izključiti možnosti, da je zdravljenje z epoetinom alfa lahko povezano z zvečanim tveganjem za postoperativne trombotične žilne dogodke. Zato zdravila ne smemo uporabljati pri bolnikih z izhodiščno koncentracijo hemoglobina > 130 g/l.

Bolniki s kroničnim ledvičnim odpovedovanjem:

Bolnike s kroničnim ledvičnim odpovedovanjem, ki zdravilo EPREX prejema subkutano, morate redno spremljati, da ugotovite morebitno zmanjšanje učinkovitosti zdravila. Zmanjšanje učinkovitosti zdravila je opredeljeno kot odsotnost ali zmanjšanje odziva na zdravilo EPREX pri bolnikih, ki so se pred tem na terapijo odzivali. Za ta pojav je značilno zmanjševanje vrednosti hemoglobina kljub povečevanju odmerka zdravila EPREX.

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojna delovanja z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ni dokazov, da zdravljenje z epoetinom alfa vpliva na metabolizem drugih zdravil. Ker se ciklosporin veže na eritrocite, obstaja možnost za interakcijo med zdraviloma. Če epoetin alfa dajemo sočasno s ciklosporinom, je treba spremljati koncentracije ciklosporina v krvi ter prilagoditi njegov odmerek, če se hematokrit poveča.

Ni dokazov, da obstaja interakcija med epoetinom alfa in G-CSF ali GM-CSF z ozirom na *in vitro* hematološko diferenciacijo ali proliferacijo vzorcev tumorjev, odvzetih z biopsijo.

4.6 Nosečnost in dojenje

Ustrezni in dobro nadzorovani raziskavi na nosečnicah ni. Študije pri živalih so pokazale reprodukcijsko toksičnost (glejte poglavje 5.3). Zato nosečnicam ali doječim materam, pri katerih je predviden kirurški poseg in sodelujejo v zbiranju krvi, uporabe epoetina alfa ne priporočamo.

Ni znano, ali se eksogeni epoetin alfa izloča v materino mleko. Pri ženskah, ki dojijo je treba epoetin alfa uporabljati previdno. Pri odločitvi o nadaljevanju/prenehanju dojenja ali o nadaljevanju/prenehanju zdravljenja z epoetinom alfa je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z epoetinom alfa za žensko.

4.7 Vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje s stroji

Ne vpliva.

4.8 Neželeni učinki

Splošni

Pri bolnikih z rakom in kroničnim odpovedovanjem ledvic je najpogostejši neželeni učinek pri zdravljenju z epoetinom alfa, od odmerka odvisno povišanje krvnega tlaka ali poslabšanje obstoječe hipertenzije. Predvsem na začetku zdravljenja je potrebno spremljati krvni tlak (glejte poglavje 4.4). V kliničnih preskušanjih z epoetinom alfa so pogosto poročali o neželenih učinkih kot so globoka venska tromboza, pljučna embolija, krči, diareja, navzea, glavobol, gripi podobni simptomi, pireksija, izpuščaj in bruhanje. Gripi podobni simptomi z glavobolom, artralgijska, mialgija in pireksija se pojavijo predvsem na začetku zdravljenja. Pogostnost se lahko spreminja glede na indikacijo (glejte spodnjo preglednico).

Resni neželeni učinki vključujejo vensko in arterijsko trombozo ter embolijo (vključno z nekaj smrtnimi izidi), kot je globoka venska tromboza, pljučna embolija, arterijska tromboza (vključno z miokardnim infarktom in miokardno ishemijo), retinalna tromboza, in tromboza žilnega pristopa (vključno z zamažitvijo dializne opreme). V kliničnih preskušanjih z epoetinom alfa so poročali tudi o cerebrovaskularnih dogodkih (vključno z možganskim infarktom in cerebralno krvavitvijo) in tranzitorni ishemični ataki.

Poročali so o anevrizmah.

Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah, vključno z izpuščaji, urtikarijo, anafilaktično reakcijo in angionevrotičnim edemom.

Med zdravljenjem z epoetinom alfa pri bolnikih s predhodno normalnim ali nizkim krvnim tlakom so poročali o hipertenzivnih krizah z encefalopatijo in krči (epileptičnimi napadi), pri katerih je bilo potrebno posredovanje zdravnika in intenzivna zdravniška oskrba. Posebna pozornost je potrebna pri opozorilnih znakih kot so nenadni zbadajoči migrenam podobni glavoboli.

Zelo redko, v < 1/10.000 primerov bolnikovih let zdravljenja, po mesecih do letih zdravljenja z zdravilom EPREX, so poročali o PRCA povzročeni s protitelesi (glejte poglavje 4.4).

Celoten varnostni profil za zdravilo EPREX je bil ocenjen v s placebom kontroliranem, dvojno-slepem registracijskem preskušanju pri 142 bolnikih s kronično ledvično odpovedjo in 765 bolnikih z rakom. Neželeni učinki, poročani pri $\geq 0,2\%$ bolnikov zdravljenih z zdravilom EPREX v teh preskušanjih, dodatnih kliničnih in post-marketinških preskušanjih so navedeni spodaj po organskih sistemih in pogostnosti.

Pogostnost neželenih učinkov je opredeljena kot sledi: zelo pogosti (> 1/10), pogosti (> 1/100, < 1/10), občasni (> 1/1.000, < 1/100), redki (> 1/10.000, < 1/1.000), zelo redki (< 1/10.000). Pogostnost je navedena kot neznana kadar neželeni učinek ni bil poročan v s placebom kontroliranem, dvojno-slepem registracijskem preskušanju ali kadar pogostnosti ni bilo mogoče določiti iz ostalih dostopnih podatkov.

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	občasni	trombocitemija (bolniki z rakom)
	neznana	čista aplazija rdečih krvnih celic (PRCA), povzročena s protitelesi ¹ trombocitemija (bolniki s kronično ledvično odpovedjo)
Bolezni imunskega sistema	neznana	anafilaktična reakcija hipersenzitivnost
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol (bolniki z rakom)

	pogosti	krči (bolniki s kronično ledvično odpovedjo) glavobol (bolniki s kronično ledvično odpovedjo)
	občasni	cerebralna krvavitev ² krči (bolniki z rakom)
	neznana	cerebrovaskularni dogodki ² hipertenzivna encefalopatija tranzitorna ishemična ataka
Očesne bolezni	neznana	retinalna tromboza
Žilne bolezni	pogosti	globoka venska tromboza ² (bolniki z rakom) hipertenzija
	neznana	globoka venska tromboza ² (bolniki s kronično ledvično odpovedjo) arterijska tromboza hipertenzivna kriza
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	pljučna embolija ² (bolniki z rakom)
	neznana	pljučna embolija ² (bolniki s kronično ledvično odpovedjo)
Bolezni prebavil	zelo pogosti	navzea
	pogosti	diareja (bolniki z rakom) bruhanje
	občasni	diareja (bolniki s kronično ledvično odpovedjo)
Bolezni kože in podkožja	pogosti	izpuščaj
	neznana	angionevrotični edem urtikarija
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	artralgija (bolniki s kronično ledvično odpovedjo)
	pogosti	artralgija (bolniki z rakom)
	občasni	mialgija (bolniki z rakom)
	neznana	mialgija (bolniki s kronično ledvično odpovedjo)
Vrojene in dedne genetske okvare	neznana	porfirija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	pireksija (bolniki z rakom) »gripi podobni« simptomi (bolniki s kronično ledvično odpovedjo)
	pogosti	»gripi podobni« simptomi (bolniki z rakom)
	neznana	neučinkovitost zdravila periferni edem pireksija (bolniki s kronično ledvično odpovedjo) reakcija na mestu injiciranja
Preiskave	neznana	prisotnost protiteles proti eritropoetinu ¹
Poškodbe in zastrupitve	pogosti	tromboza žilnega pristopa, vključno z zamažitvijo dializne opreme (bolniki s kronično ledvično odpovedjo)

¹ Iz kliničnih preskušanj ne moremo določiti pogostnosti.

² Vključno s smrtnimi izidi.

Bolniki s kronično ledvično odpovedjo

Koncentracije hemoglobina višje od 120 g/l so pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo lahko povezane z večjim tveganjem za kardiovaskularne dogodke, vključno s smrtjo (glejte poglavje 4.4).

Tromboze žilnega pristopa so se pojavile pri bolnikih na hemodializi, predvsem pri tistih, ki so nagnjeni k hipotenziji ali pri tistih, ki imajo probleme z arteriovenskimi fistulami (npr. stenoze, anevrizme itd.) (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z rakom

Pri bolnikih z rakom, ki so prejeli zdravila za spodbujanje eritropoeze, vključno z epoetinom alfa, so poročali o trombemboličnih dogodkih (glejte poglavje 4.4).

Kirurški bolniki

Čeprav so klinične izkušnje omejene, je bila v kliničnih raziskavah pri bolnikih, z večjim elektivnim ortopedskim kirurškim posegom in izhodiščno koncentracijo hemoglobina 100-130 g/l, v celotni populaciji vključenih bolnikov, pojavnost trombotičnih žilnih dogodkov (v večini primerov globoka venska tromboza) podobna pri vseh skupinah, ki so prejemale različne odmerke epoetina alfa in skupino, ki je prejela placebo.

Pri bolnikih z izhodiščno koncentracijo hemoglobina > 130 g/l ne moremo izključiti možnosti, da je zdravljenje z epoetinom alfa lahko povezano z večjim tveganjem za postoperativne trombotične/vaskularne dogodke.

4.9 Prekomerni odmerki

Terapevtska širina zdravila EPREX je zelo velika. Preveliko odmerjanje epoetina alfa lahko povzroči stopnjevanje farmakoloških učinkov hormona. Če dosežete izrazito visoke koncentracije hemoglobina, lahko opravite flebotomijo. Po potrebi zagotovite dodatno podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga zdravila za zdravljenje slabokrvnosti, oznaka ATC: B03XA01

Eritropoetin je glikoprotein, ki kot mitozo stimulirajoči dejavnik in hormon diferenciacije, spodbuja nastajanje eritrocitov iz (ustreznih) prekurzorjev eritrocitne vrste.

Dejanska molekulska masa eritropoetina je 32.000 do 40.000 daltonov. Proteinska frakcija molekule prispeva približno 58% in sestoji iz 165 aminokislin. Štiri verige ogljikovih hidratov so preko treh N-glikozidnih vezi in ene O-glikozidne vezi vezane na protein. Epoetin alfa, pridobljen z gensko tehnologijo, je glikoziliran in je po sestavi aminokislin in ogljikovih hidratov enak endogenemu človeškemu eritropoetinu, ki so ga izolirali iz urina bolnikov z anemijo.

Pri proizvodnji epoetina alfa smo dosegli najvišjo možno stopnjo čistote glede na sodobne standarde. Pri koncentracijah učinkovine, ki jih uporabljamo pri človeku, v raztopini ni mogoče najti ostankov celične linije, ki se uporablja pri proizvodnji epoetina alfa.

Biološko učinkovitost epoetina alfa so dokazali na številnih živalskih modelih *in vivo* (zdrave podgane in podgane z anemijo, miši s policitemijo). Po uporabi epoetina alfa se povečajo število eritrocitov in število retikulocitov, koncentracija hemoglobina in hitrost vgrajevanja ⁵⁹Fe.

Z *in vitro* raziskavami na celičnih kulturah vranice miši so ugotovili pospešeno vgrajevanje ^3H -timidina v eritroidne celice vranice po inkubaciji z epoetinom alfa.

S pomočjo celičnih kultur celic kostnega mozga človeka lahko pokažemo, da epoetin alfa značilno spodbuja eritropoezo in ne vpliva na levkopoezo. Citotoksičnih učinkov epoetina alfa na celice kostnega mozga niso ugotovili.

Od 721 bolnikov z rakom, zdravljenih s kemoterapijo (bolniki niso prejeli učinkovin, ki vsebujejo platino), ki so bili vključeni v 3 raziskave, nadzorovane s placebom, je imelo 389 bolnikov hematološka maligna obolenja (221 multipli mielom, 144 ne-Hodgkinov limfom in 24 drugih hematoloških malignih obolenj) in 332 solidne tumorje (172 tumor dojke, 64 tumor na rotilih, 23 tumor pljuč, 22 tumor prostate, 21 tumor prebavil in 30 tumor drugih vrst). Od 2697 bolnikov z rakom, zdravljenih s kemoterapijo (bolniki niso prejeli učinkovin, ki vsebujejo platino), ki so bili vključeni v dve obsežni odprti raziskavi, je imelo 1895 bolnikov solidne tumorje (683 tumor dojke, 260 tumor pljuč, 174 tumor na rotilih, 300 tumor prebavil in 478 tumor drugih vrst), 802 pa hematološka maligna obolenja.

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi študiji, nadzorovani s placebom, v kateri je sodelovalo 375 anemičnih bolnikov z različnimi ne-mieloidnimi malignimi obolenji (bolniki niso prejeli učinkovin, ki vsebujejo platino), so z meritvami, ki so jih izvedli s pomočjo naslednjih inštrumentov in lestvic opazili pomembno zmanjšanje posledic, povezanih z anemijo (npr. utrujenost, zmanjšana energija in telesna aktivnost): splošna lestvica za funkcionalno oceno zdravljenja anemičnih bolnikov z rakom (FACT-An), lestvica utrujenosti FACT-An in linearna analogna lestvica pri bolnikih z rakom (CLAS). Pri uporabi lestvic EORTC-QLQ-C30 ali CLAS drugi dve manjši, randomizirani, s placebom nadzorovani študiji nista pokazali pomembnega izboljšanja parametrov kakovosti življenja.

Eritropoetin je rastni faktor, ki predvsem spodbuja nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi tudi na površini različnih tumorskih celic.

Preživetje in napredovanje tumorja so preiskovali v petih obsežnih nadzorovanih študijah, ki so vključevale 2833 bolnikov. Štiri študije so bile dvojno slepe, s placebom nadzorovane, ena pa je bila odprta. V študije so bili vključeni bolniki, ki so se zdravili s kemoterapijo (dve študiji) in bolniki pri katerih zdravljenje za zdravljenje eritropoeze niso bila indicirana: anemija pri bolnikih z rakom, ki ne prejema kemoterapije in bolniki z rakom glave in vratu, ki prejema radioterapijo. Ciljna koncentracija hemoglobina v dveh študijah je bila $>130\text{ g/l}$, v ostalih treh pa $120\text{--}140\text{ g/l}$. V odprti študiji ni bilo razlike v celokupnem preživetju med skupino bolnikov, ki je prejela humani rekombinantni eritropoetin in kontrolno skupino. V štirih, s placebom nadzorovanih študijah je bilo razmerje tveganja za celokupno preživetje med 1,25 in 2,47, v prid kontrolni skupini. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno statistično značilno večjo smrtnost pri bolnikih, pri katerih je anemija povezana z različnimi pogostimi vrstami raka, ki prejema rekombinantni humani eritropoetin v primerjavi s kontrolno skupino. Celokupno preživetje ne moremo enostavno razložiti z razlikami v tveganju za tromboze in s tem povezanimi zapleti med skupino bolnikov, ki je prejela humani rekombinantni eritropoetin in kontrolno skupino.

Sistematični pregled 57 kliničnih preskušanj je ocenjeval 9000 bolnikov z rakom, ki so bili vključeni v 57 kliničnih preskušanj. V meta-analizi podatkov o celokupnem preživetju je bila celokupna stopnja preživetja 1,08 v prid kontrolni skupini (95% CI: 0,99, 1,18; 42 preskušanj in 8167 bolnikov). V skupini, ki je prejela zdravljenje za spodbujanje eritropoeze je bilo tveganje za trombembolične dogodke višje (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 preskušanj in 6769 bolnikov). Bolniki z rakom, ki prejema rekombinantni humani eritropoetin imajo povečano tveganje za trombembolične dogodke, ni mogoče izključiti tudi negativnega vpliva na celokupno preživetje. V kolikšni meri ti izidi veljajo tudi za rakave bolnike, ki se zdravijo s kemoterapijo in uporabljajo rekombinantni humani eritropoetin za doseganje koncentracije hemoglobina manj kot 130 g/l , ni znano, saj je bilo v pregled podatkov vključenih zelo malo bolnikov s temi lastnostmi.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

- Intravenska aplikacija zdravila

Z določanjem koncentracije epoetina alfa po intravenskem injiciranju večih odmerkov so ugotovili, da je razpolovna doba zdravila pri zdravih prostovoljcih približno 4 ure, pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem pa nekoliko podaljšana, približno 5 ur. Pri otrocih so poročali o razpolovni dobi približno 6 ur.

- **Subkutana aplikacija zdravila**

Serumske koncentracije epoetina alfa po subkutanem injiciranju so veliko nižje od koncentracij po intravenskem injiciranju. Serumska koncentracija zdravila počasi narašča in doseže vrh 12-18 ur po subkutani injekciji. Največja serumska koncentracija po subkutanem injiciranju je vedno precej manjša od tiste, ki jo dosežemo z intravensko uporabo zdravila (približno 1/20 vrednosti).

Zdravilo se v telesu ne kopiči - njegova koncentracija ostane enaka, če jo določamo 24 ur po prvi injekciji ali 24 ur po zadnji injekciji.

Pri subkutani uporabi je težko določiti razpolovno dobo zdravila, ocenjujejo pa, da je približno 24 ur. Biološka uporabnost subkutano injiciranega epoetina alfa je veliko manjša (približno 20%) od biološke uporabnosti intravensko injiciranega zdravila.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Nekatere predklinične toksikološke raziskave na psih in podganah (ne pa na opicah), so pokazale, da je zdravljenje z epoetinom alfa povezano s subklinično fibrozo kostnega mozga. (Fibroza kostnega mozga je znan zaplet pri ljudeh s kroničnim ledvičnim odpovedovanjem in je lahko povezana s sekundarnim hiperparatiroidizmom ali neznanimi dejavniki. Raziskava pri bolnikih na hemodializi, ki so se 3 leta zdravili z epoetinom alfa, ni pokazala višje pojavnosti fibroze kostnega mozga v primerjavi z enako kontrolno skupino bolnikov na dializi, ki se niso zdravili z epoetinom alfa).

Raziskave na živalih so pokazale, da epoetin alfa zmanjšuje telesno maso ploda, zavira zakostenjevanje in povečuje njihovo umrljivost, če zdravilo dajemo v tedenskih odmerkih, ki so približno 20-krat višji od tedenskih odmerkov, priporočljivih za ljudi. Razlagamo si, da je do teh sprememb prišlo, ker je mati počasneje pridobivala na telesni masi.

Pri testih mutagenosti na bakterijskih in sesalskih celičnih kulturah in pri *in vivo* mikronukleusnem testu na miših, uporaba epoetina alfa ni pokazala nobenih sprememb.

Dolgoročne raziskave kancerogenosti zdravila niso bile opravljene. V literaturi najdemo nasprotujoča si poročila glede tega, ali eritropoetini morda pospešujejo proliferacijo tumorjev. Ta poročila temeljijo na izsledkih *in vitro*, dobljenih na vzorcih človeških tumorjev, vendar njihov pomen za klinično prakso ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Pomožne snovi

polisorbat 80
glicin
voda za injekcije

Pomožne snovi z znanim učinkom (prisotnost v tem produktu: < 1 mmol):

natrijev dihidrogenfosfat dihidrat
natrijev hidrogenfosfat dihidrat
natrijev klorid

6.2 Inkompatibilnosti

Ker ni na voljo raziskav kompatibilnosti, tega zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

18 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Pred uporabo morate zdravilo skrbno hraniti na hladnem. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Zdravila ne smete zamrzniti ali pretresati.

Pri uporabi izven bolnišnice lahko bolnik zdravilo EPREX vzame iz hladilnika in ga eno tridnevno obdobje hrani pri temperaturi, ki ne presega 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

EPREX 20.000 i.e./0,5 ml raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batom (s Teflonom prevlečena guma) in iglo, z varovalnim tulcem (guma s polipropilenskim pokrovčkom) in pripomočkom za zaščito igle (kopoliester in polikarbonat), pritrjenim na brizgo, pakirano po 1
EPREX 20.000 i.e./0,5 ml raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batom (s Teflonom prevlečena guma) in iglo, z varovalnim tulcem (guma s polipropilenskim pokrovčkom) in pripomočkom za zaščito igle (kopoliester in polikarbonat), pritrjenim na brizgo, pakirano po 4
EPREX 30.000 i.e./0,75 ml raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batom (s Teflonom prevlečena guma) in iglo, z varovalnim tulcem (guma s polipropilenskim pokrovčkom) in pripomočkom za zaščito igle (kopoliester in polikarbonat), pritrjenim na brizgo, pakirano po 1
EPREX 30.000 i.e./0,75 ml raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batom (s Teflonom prevlečena guma) in iglo, z varovalnim tulcem (guma s polipropilenskim pokrovčkom) in pripomočkom za zaščito igle (kopoliester in polikarbonat), pritrjenim na brizgo, pakirano po 4
EPREX 40.000 i.e./1,0 ml raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batom (s Teflonom prevlečena guma) in iglo, z varovalnim tulcem (guma s polipropilenskim pokrovčkom) in pripomočkom za zaščito igle (kopoliester in polikarbonat), pritrjenim na brizgo, pakirano po 1
EPREX 40.000 i.e./1,0 ml raztopina v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) (s Teflonom prevlečena guma) in iglo, z varovalnim tulcem (guma s polipropilenskim pokrovčkom) in pripomočkom za zaščito igle (kopoliester in polikarbonat), pritrjenim na brizgo, pakirano po 4.

6.6 Navodila za uporabo/rokovanje

Zdravila ne dajajte v obliki intravenske infuzije ali v kombinaciji z drugimi zdravili.

Pred uporabo zdravila EPREX počakajte, da se tekočina v brizgi segreje na sobno temperaturo, kar ponavadi traja 15-30 min.

Zdravila ne smete uporabljati in ga je treba zavreči:

- če je viala poškodovana,
- če je tekočina obarvana ali v njej vidite lebdeče delce,
- če veste ali mislite, da je bilo zdravilo pomotoma zamrznjeno ali,
- če je bil hladilnik pokvarjen.

Vsako napolnjeno brizgo lahko uporabite le enkrat. Iz vsake napolnjene brizge vzemite le en odmerek, odvečno raztopino odstranite pred injiciranjem. Glejte poglavje 3. Kako uporabljati zdravilo EPREX (navodila kako injicirati zdravilo EPREX) v Navodilu za uporabo.

Napolnjene brizge so opremljene s pripomočkom za zaščito igle, ki je namenjen preprečevanju nenamernih vbodov po injiciranju zdravila. V navodilih za uporabo je natančno opisan postopek uporabe in rokovanja z napolnjenimi brizgami.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Johnson & Johnson d.o.o.
Šmartinska cesta 53, 1000 Ljubljana

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EPREX 20.000 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenih injekcijskih brizgah (škatla z eno napolnjeno brizgo) 5363-I-128/07
EPREX 20.000 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenih injekcijskih brizgah (škatla s štirimi napolnjenimi brizgami) 5363-I-115/07
EPREX 30.000 i.e./0,75 ml raztopina za injiciranje v napolnjenih injekcijskih brizgah (škatla z eno napolnjeo brizgo) 5363-I-714/08
EPREX 30.000 i.e./0,75 ml raztopina za injiciranje v napolnjenih injekcijskih brizgah (škatla s štirimi napolnjenimi brizgami) 5363-I-715/08
EPREX 40.000 i.e./1,0 ml raztopina za injiciranje v napolnjenih injekcijskih brizgah (škatla z eno napolnjeno brizgo) 5363-I-129/07
EPREX 40.000 i.e./1,0 ml raztopina za injiciranje v napolnjenih injekcijskih brizgah (škatla s štirimi napolnjenimi brizgami) 5363-I-114/07

9. DATUM DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EPREX 20.000 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenih injekcijskih brizgah (škatla z eno napolnjeno brizgo) 09.11.2006
EPREX 20.000 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjenih injekcijskih brizgah (škatla s štirimi napolnjenimi brizgami) 09.11.2006
EPREX 30.000 i.e./0,75 ml raztopina za injiciranje v napolnjenih injekcijskih brizgah (škatla z eno napolnjeo brizgo) 22.4.2008
EPREX 30.000 i.e./0,75 ml raztopina za injiciranje v napolnjenih injekcijskih brizgah (škatla s štirimi napolnjenimi brizgami) 22.4.2008
EPREX 40.000 i.e./1,0 ml raztopina za injiciranje v napolnjenih injekcijskih brizgah (škatla z eno napolnjeno brizgo) 09.11.2006
EPREX 40.000 i.e./1,0 ml raztopina za injiciranje v napolnjenih injekcijskih brizgah (škatla s štirimi napolnjenimi brizgami) 09.11.2006

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 12. 2009