

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

EPREX 1 000 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
EPREX 2 000 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
EPREX 3 000 i.e./0,3 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
EPREX 4 000 i.e./0,4 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
EPREX 5 000 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
EPREX 6 000 i.e./0,6 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
EPREX 8 000 i.e./0,8 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
EPREX 10 000 i.e./1,0 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
EPREX 20 000 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
EPREX 30 000 i.e./0,75 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi
EPREX 40 000 i.e./1,0 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

EPREX 1 000 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

En ml raztopine za injiciranje vsebuje 2.000 i.e. (16,8 mikrograma) epoetina alfa, pridobljenega s tehnologijo rekombinantne DNA na ovarijskih celicah hrčkov.

0,5 ml raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje 1 000 i.e. (8,4 mikrograma) epoetina alfa.

EPREX 2 000 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

En ml raztopine za injiciranje vsebuje 4.000 i.e. (33,6 mikrograma) epoetina alfa, pridobljenega s tehnologijo rekombinantne DNA na ovarijskih celicah hrčkov.

0,5 ml raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje 2 000 i.e. (16,8 mikrograma) epoetina alfa.

EPREX 3 000 i.e./0,3 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

En ml raztopine za injiciranje vsebuje 10 000 i.e. (84,0 mikrogramov) epoetina alfa, pridobljenega s tehnologijo rekombinantne DNA na ovarijskih celicah hrčkov.

0,3 ml raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje 3 000 i.e. (25,2 mikrograma) epoetina alfa.

EPREX 4 000 i.e./0,4 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

En ml raztopine za injiciranje vsebuje 10 000 i.e. (84,0 mikrogramov) epoetina alfa, pridobljenega s tehnologijo rekombinantne DNA na ovarijskih celicah hrčkov.

0,4 ml raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje 4 000 i.e. (33,6 mikrograma) epoetina alfa.

EPREX 5 000 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

En ml raztopine za injiciranje vsebuje 10 000 i.e. (84,0 mikrogramov) epoetina alfa, pridobljenega s tehnologijo rekombinantne DNA na ovarijskih celicah hrčkov.

0,5 ml raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje 5 000 i.e. (42,0 mikrogramov) epoetina alfa.

EPREX 6 000 i.e./0,6 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

En ml raztopine za injiciranje vsebuje 10 000 i.e. (84,0 mikrogramov) epoetina alfa, pridobljenega s tehnologijo rekombinantne DNA na ovarijskih celicah hrčkov.

0,6 ml raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje 6 000 i.e. (50,4 mikrograma) epoetina alfa.

EPREX 8 000 i.e./0,8 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

En ml raztopine za injiciranje vsebuje 10 000 i.e. (84,0 mikrogramov) epoetina alfa, pridobljenega s tehnologijo rekombinantne DNA na ovarijskih celicah hrčkov.

0,8 ml raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje 8 000 i.e. (67,2 mikrograma) epoetina alfa.

EPREX 10 000 i.e./1,0 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

En ml raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje 10 000 i.e. (84,0 mikrogramov) epoetina alfa, pridobljenega s tehnologijo rekombinantne DNA na ovarijskih celicah hrčkov.

EPREX 20 000 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

En ml raztopine za injiciranje vsebuje 40 000 i.e. (336,0 mikrogramov) epoetina alfa, pridobljenega s tehnologijo rekombinantne DNA na ovarijskih celicah hrčkov.

0,5 ml raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje 20 000 i.e. (168,0 mikrogramov) epoetina alfa.

EPREX 30 000 i.e./0,75 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

En ml raztopine za injiciranje vsebuje 40 000 i.e. (336,0 mikrogramov) epoetina alfa, pridobljenega s tehnologijo rekombinantne DNA na ovarijskih celicah hrčkov.

0,75 ml raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje 30 000 i.e. (252,0 mikrogramov) epoetina alfa.

EPREX 40 000 i.e./1,0 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

En ml raztopine za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje 40 000 i.e. (336,0 mikrogramov) epoetina alfa, pridobljenega s tehnologijo rekombinantne DNA na ovarijskih celicah hrčkov.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (injekcija).

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo EPREX je indicirano za zdravljenje simptomatske anemije, povezane s kronično ledvično odpovedjo:

- pri odraslih in pediatričnih bolnikih, starih od 1 do 18 let, ki se zdravijo s hemodializo, in odraslih bolnikih, ki se zdravijo s peritonealno dializo.
- pri odraslih bolnikih z ledvično insuficienco, ki še niso vključeni v zdravljenje z dializo, za zdravljenje hude anemije zaradi bolezni ledvic s spremljajočimi kliničnimi simptomi.

Zdravilo EPREX je indicirano za zdravljenje odraslih, pri katerih s kemoterapijo zdravimo solidne tumorje, maligni limfom ali diseminirani plazmocitom, in pri njih obstaja tveganje za transfuzijo, ki ga ocenimo glede na bolnikovo splošno zdravstveno stanje (npr. kardiovaskularni status, prisotnost anemije že na začetku zdravljenja s kemoterapijo) za zdravljenje anemije in zmanjšanje potrebe po transfuziji.

Zdravilo EPREX je indicirano pri odraslih v preddonorskem programu za povečanje količine pridobljene avtologne krvi. Zdravljenje se sme uporabiti samo pri bolnikih z zmerno anemijo (razpon koncentracije hemoglobina od 100 do 130 g/l [6,2 do 8,1 mmol/l], brez pomanjkanja železa), če postopki za ohranjanje krvi niso na voljo ali ne zadostujejo, kadar je za večji elektivni kirurški poseg potrebna velika količina krvi (4 ali več enot krvi za ženske oz. 5 ali več enot za moške).

Zdravilo EPREX je indicirano pred večjimi elektivnimi ortopedskimi kirurškimi posegi pri odraslih brez pomanjkanja železa, pri katerih obstaja veliko tveganje za zaplete pri transfuziji, za zmanjšanje izpostavljenosti alogeni transfuzijam krvi. Uporabo je treba omejiti na bolnike z zmerno anemijo (npr. razpon koncentracije hemoglobina od 100 do 130 g/l), ki jim program avtolognega darovanja krvi ni na voljo in pri katerih se pričakuje zmerna izguba krvi (od 900 do 1.800 ml).

Zdravilo EPREX je indicirano za zdravljenje simptomatske anemije (koncentracija hemoglobina 100 g/l) pri odraslih s primarnimi mielodisplastičnimi sindromi (MDS - primary myelodysplastic syndromes) z majhnim ali srednjim-1 tveganjem, ki imajo nizke koncentracije eritropoetina v serumu (< 200 me/ml).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Pred začetkom zdravljenja z epoetinom alfa in kadar se odločate za povečanje odmerka, je treba oceniti in zdraviti vse druge vzroke anemije (pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B₁₂, zastrupitev z aluminijem, okužba ali vnetje, izguba krvi, hemoliza in fibroza kostnega mozga katerega koli izvora). Za optimalen odziv na zdravljenje z epoetinom alfa je treba zagotoviti ustrezne zaloge železa in po potrebi bolnikom dajati dodatke železa (glejte poglavje 4.4).

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih s kronično odpovedjo ledvic

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in sočasne bolezni, zato je zdravnikova ocena kliničnega poteka bolezni in splošnega stanja posameznega bolnika nujna.

Priporočeni zeleni razpon koncentracije hemoglobina je od 100 g/l do 120 g/l (6,2 do 7,5 mmol/l). Zdravilo EPREX se uporablja za zvečanje koncentracije hemoglobina do največ 120 g/l (7,5 mmol/l). Izogibati se je treba zvečanju koncentracije hemoglobina za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l) v obdobju štirih tednov. Če pride do tega, je treba odmerek ustrezno prilagoditi.

Zaradi razlik med bolniki lahko včasih pri posameznikih opazimo koncentracije hemoglobina, ki so večje ali manjše od zelenega razpona koncentracije hemoglobina. Na razlike v hemoglobinu se je treba odzvati s prilagajanjem odmerka in upoštevati razpon koncentracije hemoglobina od 100 g/l (6,2 mmol/l) do 120 g/l (7,5 mmol/l).

Izogibati se je treba stalnim koncentracijam hemoglobina nad 120 g/l. Če se hemoglobin poveča za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l) na mesec ali, če stalna koncentracija hemoglobina preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), zmanjšajte odmerek zdravila EPREX za 25%. Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), je treba zdravljenje prekiniti, dokler se ne zmanjša pod 120 g/l (7,5 mmol/l). Zdravljenje nato nadaljujemo z odmerkom, ki je za 25% manjši od prejšnjega.

Bolnike je treba skrbno spremljati, da se zagotovi uporaba najmanjšega odobrenega učinkovitega odmerka zdravila EPREX za doseganje ustreznega nadzora anemije in njenih simptomov ob hkratnem ohranjanju koncentracije hemoglobina na 120 g/l (7,5 mmol/l) ali manj.

Pri stopnjevanju odmerkov zdravila za spodbujanje eritropoeze (ESA-erythropoiesis stimulating agent) pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo je potrebna previdnost. Pri bolnikih s slabim odzivom hemoglobina na ESA je treba poiskati druge razlage za slab odziv (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

Zdravljenje z zdravilom EPREX poteka v dveh fazah - korekcijski in vzdrževalni fazi.

Odrasli bolniki, ki se zdravijo s hemodializo

Pri bolnikih na hemodializi, pri katerih je intravenski dostop takoj na razpolago, je zaželeno intravensko dajanje.

Korekcijska faza

Začetni odmerek je 50 i.e./kg, 3-krat na teden.

Po potrebi odmerek zvečamo ali zmanjšamo za 25 i.e./kg (3-krat na teden), dokler ne dosežemo želenega razpona koncentracije hemoglobina med 100 g/l in 120 g/l (6,2 do 7,5 mmol/l) (to je treba narediti postopoma, z vsaj štiritedenskimi časovnimi presledki).

Vzdrževalna faza

Priporočeni skupni tedenski odmerek je med 75 i.e./kg in 300 i.e./kg.

Odmerek je treba ustrezno prilagajati tako, da koncentracije hemoglobina vzdržujemo v želenem razponu med 100 g/l in 120 g/l (6,2 do 7,5 mmol/l).

Bolniki z zelo majhno začetno koncentracijo hemoglobina (< 60 g/l oz. < 3,75 mmol/l) lahko potrebujejo večje vzdrževalne odmerke kot tisti z blažjo začetno anemijo (> 80 g/l oz. > 5 mmol/l).

Odrasli bolniki z zmanjšanim delovanjem ledvic, ki še ne zdravijo z dializo

Kjer intravenski dostop ni takoj na razpolago, se lahko zdravilo EPREX daje subkutano.

Korekcijska faza

Začetni odmerek je 50 i.e./kg, 3-krat na teden, ki mu po potrebi sledi zvečanje odmerka v korakih po 25 i.e./kg (3-krat na teden) dokler ne dosežemo želenega cilja (to je treba narediti postopoma, z vsaj štiritedenskimi časovnimi presledki).

Vzdrževalna faza

Med vzdrževalno fazo se lahko zdravilo EPREX daje bodisi 3-krat na teden ali, v primeru subkutanega dajanja, enkrat na teden ali enkrat na dva tedna.

Potrebno je ustrezno prilagoditi odmerek in intervale odmerjanja za vzdrževanje hemoglobina v želenem razponu: hemoglobin med 100 in 120 g/l (6,2-7,5 mmol/l). Pri podaljšanju intervalov odmerjanja bo morda potrebno povečanje odmerka.

Največji odmerek ne sme presegati 150 i.e./kg, 3-krat na teden, 240 i.e./kg (do največ 20.000 i.e) 1-krat na teden ali 480 i.e./kg (do največ 40.000 i.e) 1-krat na dva tedna.

Odrasli bolniki, ki se zdravijo s peritonealno dializo

Kjer intravenski dostop ni takoj na razpolago, se zdravilo EPREX lahko daje subkutano.

Korekcijska faza

Začetni odmerek je 50 i.e./kg, 2-krat na teden.

Vzdrževalna faza

Priporočeni vzdrževalni odmerek je med 25 i.e./kg do 50 i.e./kg, 2-krat na teden, v dveh enakih odmerkih.

Odmerek je treba ustrezno prilagajati tako, da koncentracije hemoglobina vzdržujemo v želenem razponu med 100 g/l in 120 g/l (6,2 do 7,5 mmol/l).

Zdravljenje odraslih bolnikov z anemijo, ki je posledica kemoterapije

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in celotno breme bolezni, zato je zdravnikova ocena kliničnega poteka bolezni in splošnega stanja posameznega bolnika nujna.

Bolnikom z anemijo (npr. s koncentracijo hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)) je treba zdravilo EPREX dajati subkutano.

Začetni odmerek je 150 i.e./kg subkutano, 3-krat na teden.

Alternativno se lahko zdravilo EPREX daje enkrat na teden, z začetnim odmerkom 450 i.e./kg, subkutano.

Odmerek je treba ustrezno prilagajati tako, da koncentracije hemoglobina vzdržujemo v želenem razponu med 100 g/l in 120 g/l (6,2 do 7,5 mmol/l).

Zaradi razlik med bolniki lahko včasih pri posameznih bolnikih opazimo koncentracije hemoglobina, ki so večje ali manjše od želenega razpona koncentracije hemoglobina. Nihanja hemoglobina je treba obravnavati s prilagajanjem odmerka in upoštevati želeni razpon koncentracije hemoglobina med 100 g/l (6,2 mmol/l) in 120 g/l (7,5 mmol/l). Treba se je izogibati stalni koncentraciji hemoglobina nad 120 g/l. Navodila za ustrezno prilagajanje odmerka, kadar koncentracije hemoglobina presežejo 120 g/l (7,5 mmol/l), so opisana spodaj.

Če se koncentracija hemoglobina zvečala za vsaj 10 g/l (0,62 mmol/l) ali se je število retikulocitov po 4 tednih zdravljenja povečalo za ≥ 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 koncentracija hemoglobina zvečala za < 10 g/l ($< 0,62$ mmol/l) in se je število retikulocitov povečalo za < 40.000 celic/ μ l nad izhodiščno vrednost, je treba odmerek povečati 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 zvečala za ≥ 10 g/l ($\geq 0,62$ mmol/l) in se je število retikulocitov povečalo za ≥ 40.000 celic/ μ l nad izhodiščno vrednost, naj odmerek ostane 300 i.e./kg 3-krat na teden.

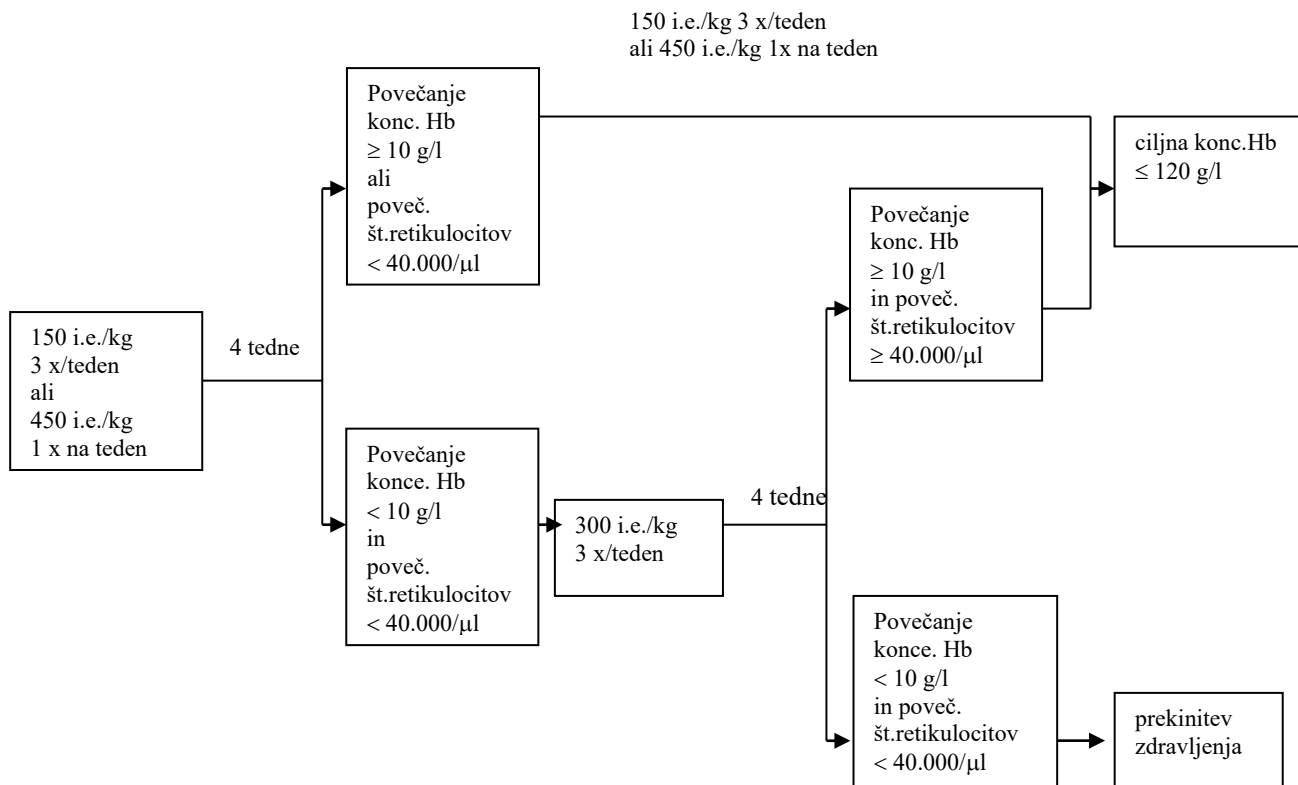
Če se je koncentracija hemoglobina zvečala za < 10 g/l ($< 0,62$ mmol/l) in se je število retikulocitov povečalo za < 40.000 celic/ μ l nad izhodiščno vrednost, je odziv na zdravljenje malo verjeten, zato ga je treba prekiniti.

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

Če se koncentracija hemoglobina zveča za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l) na mesec, ali če koncentracija hemoglobina preseže 120 g/l (7,5 mmol/l), zmanjšajte odmerek zdravila EPREX za približno 25 do 50%.

Če koncentracija hemoglobina preseže 130 g/l (8,1 mmol/l), je treba zdravljenje prekiniti, dokler se ne zmanjša pod 120 g/l (7,5 mmol/l), in nato zdravljenje z zdravilom EPREX začeti znova z odmerkom, ki je za približno 25% manjši od predhodnega.

Priporočeni režim odmerjanja je opisan v spodnjem diagramu:



Bolnike je treba skrbno spremljati, da se zagotovi uporabo najmanjšega odobrenega odmerka zdravila za spodbujanje eritropoeze (ESA-erythropoiesis stimulating agent), za doseganje ustreznega nadzora simptomov anemije.

Zdravljenje z zdravilom EPREX je treba nadaljevati še en mesec po koncu kemoterapije.

Zdravljenje odraslih bolnikov, naročenih na kirurški poseg, ki sodelujejo v avtolognem predonorskem programu

Bolnike z blago anemijo (hematokrit 33 do 39 %), ki potrebujejo ≥ 4 enote deponirane krvi, je treba zdraviti z zdravilom EPREX v odmerku 600 i.e./kg, intravensko, 2-krat na teden, 3 tedne pred kirurškim posegom. Zdravilo EPREX se injicira po končanem postopku darovanja krvi.

Zdravljenje odraslih bolnikov, naročenih na večji elektivni ortopedski kirurški poseg

Priporočni odmerek zdravila EPREX je 600 i.e./kg, ki se daje subkutano enkrat na teden v obdobju treh tednov (na 21., 14. in 7. dan) pred kirurškim posegom in na dan kirurškega posega (dan 0).

Kadar moramo zaradi zdravstvenih razlogov skrajšati čas pred kirurškim posegom na manj kot tri tedne, je treba dajati 300 i.e./kg zdravila EPREX subkutano na dan, in sicer 10 dni zapored pred kirurškim posegom, na dan kirurškega posega in še štiri dni takoj po njem.

Če v obdobju pred kirurškim posegom koncentracija hemoglobina doseže 150 g/l ali več, je treba zdravljenje z zdravilom EPREX prekiniti. Nadaljnjih odmerkov ne dajemo.

Zdravljenje odraslih bolnikov z MDS z majhnim ali srednjim-1 tveganjem

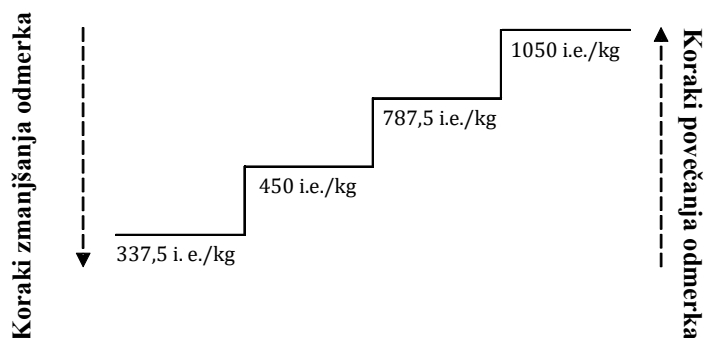
Zdravilo EPREX se daje bolnikom s simptomatsko anemijo (koncentracija hemoglobina ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)).

Priporočeni začetni odmerek zdravila EPREX je 450 i.e./kg (največji skupni odmerek je 40.000 i.e.) subkutano enkrat na teden, pri čemer se odmerkov ne sme dati manj kot 5 dni narazen.

Za vzdrževanje koncentracij hemoglobina znotraj ciljnega razpona od 100 g/l do 120 g/l (od 6,2 do 7,5 mmol/l) je potrebno ustrezno prilagajanje odmerka. Priporočljivo je, da se začetni eritroidni odziv oceni 8 do 12 tednov po začetku zdravljenja. Odmerek je treba povečevati ali zmanjševati po en odmerni korak naenkrat (glejte spodnjo shemo). Koncentraciji hemoglobina, večji od 120 g/l (7,5 mmol/l), se je treba izogibati.

Povečanje odmerka: Odmerka ne smemo povečati toliko, da bi presegel največji odmerek 1050 i.e./kg (skupni odmerek 80.000 i.e.) na teden. Če se po zmanjšanju odmerka bolnik ne odziva več ali če koncentracija hemoglobina pade za ≥ 1 g/dl, je treba odmerek povečati za en odmerni korak. Med povečanju odmerka morajo miniti vsaj 4 tedni.

Začasna prekinitev odmerjanja in zmanjšanje odmerka: Dajanje epoetina alfa je treba začasno prekiniti, kadar koncentracija hemoglobina preseže 120 g/l (7,5 mmol/l). Ko je koncentracija hemoglobina < 110 g/l, se zdravljenje lahko ponovno začne z enakim odmerkom ali za en korak manjšim odmerkom, kot presodi zdravnik. Če pride do hitrega dviga hemoglobina (> 20 g/l v 4 tednih), je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka za en odmerni korak.



Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in sočasne bolezni, zato je potrebna zdravnikova ocena kliničnega poteka bolezni in splošnega stanja posameznega bolnika.

Pediatrična populacija

Zdravljenje simptomatske anemije pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo, ki se zdravijo s hemodializo

Simptomi in posledice anemije se lahko razlikujejo glede na starost, spol in sočasne bolezni, zato je zdravnikova ocena kliničnega poteka bolezni in splošnega stanja posameznega bolnika nujna.

Pri pediatričnih bolnikih je priporočeni razpon koncentracije hemoglobina od 95 g/l do 110 g/l (5,9 do 6,8 mmol/l). Zdravilo EPREX se daje z namenom povečanja koncentracije hemoglobina na največ 110 g/l (6,8 mmol/l). Izogibati se je treba povečanju koncentracije hemoglobina za več kot 20 g/l (1,25 mmol/l) v obdobju štirih tednih. Če pride do tega, je potrebno odmerek ustrezno prilagoditi.

Bolnike je treba skrbno spremljati, da se zagotovi uporaba najmanjšega odobrenega odmerka zdravila EPREX za doseganje ustreznega nadzora anemije in njenih simptomov.

Zdravljenje z zdravilom EPREX poteka v dveh fazah - korekcijski in vzdrževalni fazi.

Pri pediatričnih bolnikih na hemodializi, pri katerih je intravenski dostop takoj na razpolago, je zaželeno intravensko dajanje.

Korekcijska faza

Začetni odmerek je 50 i.e./kg, intravensko, 3-krat na teden.

Po potrebi odmerek povečujemo ali zmanjšujemo v korakih po 25 i.e./kg (3-krat na teden), dokler ne dosežemo želenega razpona koncentracije hemoglobina med 95 g/l do 110 g/l (5,9 do 6,8 mmol/l) (to je treba narediti postopoma, z vsaj štiritedenskimi časovnimi presledki).

Vzdrževalna faza

Treba je ustrezno prilagoditi odmerek za vzdrževanje koncentracije hemoglobina v želenem razponu koncentracije med 95 g/l in 110 g/l (5,9 do 6,8 mmol/l).

Otroci, s telesno maso manjšo od 30 kg, potrebujejo večje vzdrževalne odmerke kot otroci, ki so težji od 30 kg, in odrasli.

Pediatrični bolniki z zelo majhno začetno koncentracijo hemoglobina (< 68 g/l oz. < 4,25 mmol/l) lahko potrebujejo večje vzdrževalne odmerke kot bolniki z večjo začetno koncentracijo hemoglobina (> 68 g/l oz. > 4,25 mmol/l).

Anemija pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo pred uvedbo dialize ali na peritonealni dializi

Varnosti in učinkovitosti zdravila EPREX pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo z anemijo pred uvedbo dialize ali na peritonealni dializi nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki za subkutano uporabo zdravila EPREX pri the populacijah so opisani v poglavju 5.1, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Zdravljenje pediatričnih bolnikov z anemijo, je posledica kemoterapije

Varnost in učinkovitost zdravila EPREX pri pediatričnih bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo, nista bili dokazani (glejte poglavje 5.1).

Zdravljenje pediatričnih bolnikov, naročenih na kirurški poseg, ki sodelujejo v avtolognem predonorskem programu

Varnost in učinkovitost zdravila EPREX pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Zdravljenje pediatričnih bolnikov, ki so naročeni na večji elektivni ortopedski poseg

Varnost in učinkovitost zdravila EPREX pri pediatričnih bolnikih nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Previdnostni ukrepi, potrebni pred rokovaljem z zdravilom ali dajanjem zdravila

Pred uporabo vzemite injekcijsko brizgo z zdravilom EPREX iz hladilnika in počakajte, da zdravilo doseže sobno temperaturo. To običajno traja 15 do 30 minut.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih bolnikih s kronično ledvično odpovedjo

Pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo, pri katerih je intravenski dostop redno na razpolago (bolniki na hemodializi), je zaželeno intravensko dajanje zdravila EPREX.

Kjer intravenski dostop ni takoj na razpolago (bolniki, ki se še ne zdravijo z dializo, in bolniki na peritonealni dializi), se zdravilo EPREX lahko daje v obliki subkutane injekcije.

Zdravljenje odraslih bolnikov z anemijo, ki je posledica kemoterapije

Zdravilo EPREX je treba dati v obliki subkutane injekcije.

Zdravljenje odraslih bolnikov, naročenih na kirurški poseg, ki sodelujejo v avtolognem preddonorskem programu

Zdravilo EPREX je treba dati intravensko.

Zdravljenje odraslih bolnikov, naročenih na večji elektivni ortopedski kirurški poseg

Zdravilo EPREX je treba dati v obliki subkutane injekcije.

Zdravljenje odraslih bolnikov z MDS z majhnim ali srednjim-1 tveganjem

Zdravilo EPREX je treba dati v obliki subkutane injekcije.

Zdravljenje simptomatske anemije pri pediatričnih bolnikih s kronično ledvično odpovedjo, ki se zdravijo s hemodializo

Pri pediatričnih bolnikih s kronično ledvično odpovedjo, pri katerih je intravenski dostop redno na razpolago (bolniki na hemodializi), je zaželeno intravensko dajanje zdravila EPREX.

Intravensko dajanje

Dajanje naj traja vsaj eno do pet minut, odvisno od skupnega odmerka. Bolnikom, ki se zdravijo s hemodializo, lahko zdravilo injiciramo v bolusu prek ustrezne venske odprtine na dializni cevki med postopkom dialize. Zdravilo lahko injiciramo tudi po končani dializi, preko fistulne igle, skozi katero nato injiciramo še 10 ml izotonične fiziološke raztopine, s čimer izperemo cevje in zagotovimo ustrezno injiciranje zdravila v krvni obtok (glejte Odmerjanje, ***Odrasli bolniki, ki se zdravijo s hemodializo***).

Pri bolnikih, ki se na zdravljenje odzovejo z gripi podobnimi simptomi, je zaželeno počasnejše injiciranje (glejte poglavje 4.8).

Zdravila EPREX ne dajajte v obliki intravenske infuzije ali v kombinaciji z drugimi raztopinami zdravil.

Subkutano dajanje

Največji volumen na enem mestu injiciranja naj ne preseže 1 ml. V primeru večjih količin je treba zdravilo injicirati na več mestih.

Zdravilo je treba injicirati na okončinah ali na sprednji steni trebuha.

Če zdravnik oceni, da lahko ali negovalec zdravilo EPREX varno in učinkovito subkutano injicira sam, mu je treba dati navodila za pravilno odmerjanje in dajanje zdravila.

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

Merilne oznake

Nalepka na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje merilne oznake, ki omogočajo dajanje delne količine odmerka (glejte poglavje 6.6). Vendar je zdravilo samo za enkratno uporabo. Iz vsake napolnjene brizge zdravila EPREX se lahko vzame le en odmerek.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki, pri katerih se po zdravljenju s katerim koli epoetinom razvije aplazija rdečih krvnih celic (PRCA - Pure Red Cell Aplasia), ne smejo dobivati zdravila EPREX ali katerega koli drugega epoetina (glejte poglavje 4.4).

Nenadzorovana arterijska hipertenzija.

Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo EPREX, je treba upoštevati vse kontraindikacije, povezane z avtolognimi pred donorskimi programi .

Pri bolnikih, naročenih na večji elektivni ortopedski kirurški poseg, in ki niso vključeni v avtologni pred donorski program, je uporaba zdravila EPREX kontraindicirana, če imajo hudo koronarno, cerebrovaskularno, karotidno ali periferno arterijsko bolezen ali so nedavno preboleli miokardni infarkt ali cerebrovaskularni dogodek.

Bolniki, naročeni na kirurški poseg, ki zaradi katerega koli razloga ne morejo prejemati ustrezne antitrombotične profilakse.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi pri uporabi zdravila

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošno

Pri vseh bolnikih, ki prejemajo epoetin alfa, moramo skrbno spremljati in po potrebi nadzorovati krvni tlak. Pri bolnikih z nezdravljeno, neustrezno zdravljeno ali slabo nadzorovano arterijsko hipertenzijo je treba epoetin alfa uporabljati previdno. Morda bo potrebno dodati antihipertenziv ali zvečati njegov odmerek. Če krvnega tlaka ni mogoče nadzorovati, je treba zdravljenje z epoetinom alfa prekiniti.

Med zdravljenjem z epoetinom alfa se je pri bolnikih s predhodno normalnim ali nizkim krvnim tlakom pojavila hipertenzijska kriza z encefalopatijo in epileptičnimi napadi, ki je zahtevala takojšnjo zdravniško pomoč in intenzivno nego. Posebno pozornost je treba nameniti nenadnemu pojavu migreni podobnih glavobolov z zbadanjem, ki so lahko opozorilni znak (glejte poglavje 4.8).

Epoetin alfa je treba uporabljati previdno pri bolnikih z epilepsijo, epileptičnimi napadi v anamnezi ali bolezenskimi stanji, povezanimi z nagnjenostjo k epileptični aktivnosti, kot so okužbe centralnega živčnega sistema in metastaze v možganih.

Epoetin alfa je treba uporabljati previdno pri bolnikih s kronično odpovedjo jeter. Varnost epoetina alfa ni bila dokazana pri bolnikih z motenim delovanjem jeter.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravila za spodbujanje eritropoeze (ESA – erythropoiesis stimulating agent) (glejte poglavje 4.8), so opazili povečano pojavnost trombotičnih žilnih dogodkov (TVE - thrombotic vascular events). Ti vključujejo venske in arterijske tromboze ter embolizem (vključno z nekaj smrtnimi izidi), kot so globoka venska tromboza, pljučna embolija, tromboza mrežnice in

miokardni infarkt. Dodatno so poročali so o cerebrovaskularnih dogodkih (vključno z možganskim infarktom, možgansko krvavitvijo in prehodnimi ishemičnimi napadi).

Poročano tveganje za TVE je treba skrbno pretehtati glede na pričakovano korist zdravljenja z epoetinom alfa, predvsem pri bolnikih z obstoječimi dejavniki tveganja za TVE, vključno z debelostjo in TVE v anamnezi (npr. globoka venska tromboza, pljučna embolija in cerebrovaskularni dogodki).

Pri vseh bolnikih je treba skrbno nadzirati koncentracije hemoglobina zaradi možnega povečanega tveganja za pojav trombemboličnih dogodkov in smrtnega izida pri bolnikih, ki se zdravijo tako, da koncentracije hemoglobina presegajo razpon koncentracij za posamezno indikacijo.

Med zdravljenjem z epoetinom alfa se lahko število trombocitov glede na velikost odmerka zmerno poveča, vendar ostane v mejah normale. Z nadaljevanjem zdravljenja se njihovo število zmanjša. Poleg tega so poročali so tudi o trombocitemiji nad normalno vrednostjo. V prvih osmih tednih zdravljenja je priporočljivo redno spremljati število trombocitov.

Pred začetkom zdravljenja z epoetinom alfa in pred vsakim povečanjem odmerka je treba oceniti in zdraviti vse druge vzroke anemije (pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B₁₂, zastrupitev z aluminijem, okužba ali vnetje, izguba krvi, hemoliza in fibroza kostnega mozga katerega koli izvora). Večinoma se vrednosti feritina v serumu zmanjšajo sočasno z zvečanjem hematokrita. Za optimalen odgovor na zdravljenje z epoetinom alfa, je treba zagotoviti ustrezne zaloge železa in po potrebi dajati dodatke železa (glejte poglavje 4.2). Pri izbiri najboljše možnosti zdravljenja glede na bolnikove potrebe je treba upoštevati trenutne smernice zdravljenja za dodajanje železa v kombinaciji z navodili za odmerjanje, ki so odobrena in opisana v SmPC zdravil za železo:

- Pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo priporočamo dodajanje železa, če je vrednost feritina v serumu manjša od 100 ng/ml.
- Pri bolnikih z rakom priporočamo dajanje nadomestkov železa, če je saturacija transferina manjša od 20%.
- Bolnikom, ki sodelujejo v avtolognem preddonorskem programu, je treba nadomestke železadajati več tednov pred začetkom avtolognega deponiranja, da se dosežejo velike zaloge železa pred začetkom zdravljenja z epoetinom alfa, in ves cikel zdravljenja z epoetinom alfa.
- Za bolnike, naročene na večji elektivni ortopedski kirurški poseg, je treba dodatke železa dajati ves cikel zdravljenja z epoetinom alfa. Če je mogoče, je treba z dodajanjem železa začeti pred zdravljenjem z epoetinom alfa, da se dosežejo ustrezne zaloge železa.

Pri bolnikih, zdravljenih z epoetinom alfa, so zelo redko opazili nastanek ali poslabšanje porfirije. Pri bolnikih s porfirijo je treba epoetin alfa uporabljati previdno.

V povezavi z zdravljenjem z epoetini so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR-severe cutaneous adverse reactions), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN), ki so lahko življenje ogrožajoči ali smrtni. Pri dolgotrajnih epoetinih so opazili več hujših primerov

Ko se bolnikom predpiše zdravilo, jim je treba svetovati glede znakov in simptomov ter jih skrbno spremljati glede kožnih reakcij. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na te reakcije, je treba zdravljenje z zdravilom EPREX takoj prekiniti in razmisliti o drugi vrsti zdravljenja.

Če je pri bolniku zaradi uporabe zdravila EPREX prišlo do hude kožne reakcije, kot sta SJS ali TEN, zdravljenja z zdravilom EPREX ni dovoljeno ponovno začeti.

Pokrovček za iglo na napolnjeni injekcijski brizgi vsebuje naravno gumo (pridobljeno iz lateksa), ki lahko povzroči resne alergijske reakcije pri posameznikih z občutljivostjo na lateks.

Prehod z enega ESA na drugega mora potekati pod nadzorom.

Aplazija rdečih krvnih celic (PRCA – Pure Red Cell Aplasia)

Po več mesecih ali letih zdravljenja z epoetinom alfa so poročali o pojavu PRCA, povzročene s protitelesi.

O primerih PRCA so poročali tudi pri bolnikih s hepatitisom C, zdravljenih z interferonom alfa in ribavirinom ter sočasno z ESA. Epoetin alfa ni odobren za zdravljenje anemije, povezane s hepatitisom C.

Pri bolnikih, pri katerih se je razvilo nenadno zmanjšanje učinka zdravila, ki je opredeljeno kot zmanjšanje koncentracije hemoglobina (za 10 do 20 g/l na mesec) s povečano potrebo po transfuziji, je treba določiti število retikulocitov in raziskati tipične vzroke neodzivnosti na zdravljenje (npr. pomanjkanje železa, folne kisline ali vitamina B₁₂, zastrupitev z aluminijem, okužba ali vnetje, izguba krvi, hemoliza in fibroza kostnega mozga katerega koli izvora).

Ob presenetljivem zmanjšanju koncentracije hemoglobina in razvoju hude anemije, povezane z majhnim številom retikulocitov, je treba takoj prekiniti zdravljenje z zdravilom EPREX in opraviti preiskave za protitelesa proti eritropoetinu. Za diagnozo PRCA je treba razmisliti tudi o preiskavi kostnega mozga.

Zaradi tveganja za navzkrižne reakcije se bolniku ne sme dati drugega zdravila za spodbujanje eritropoeze.

Zdravljenje simptomatske anemije pri odraslih in pediatričnih bolnikih s kronično ledvično odpovedjo

Bolnikom s kronično ledvično odpovedjo, ki se zdravijo z epoetinom alfa, je treba redno meriti koncentracije hemoglobina, dokler ni dosežena stabilna koncentracija, nato pa v rednih časovnih intervalih.

Pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo mora biti stopnja povečanja koncentracije hemoglobina približno 10 g/l (0,62 mmol/l) na mesec in ne sme presegati 20 g/l (1,25 mmol/l) na mesec, da se zmanjša tveganje za okrepitev hipertenzije.

Pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo vzdrževalna koncentracija hemoglobina ne sme presegati zgornje meje razpona koncentracije, ki je priporočena v poglavju 4.2. V kliničnih preskušanjih so opazili povečano tveganje za smrt in resne kardiovaskularne dogodke, kadar so ESA dajali, da bi dosegli koncentracije hemoglobina nad 120 g/l (7,5 mmol/l).

Nadzorovana klinična preskušanja niso pokazala pomembnih koristi, ki bi jih pripisali uporabi epoetinov, če so koncentracije hemoglobina povečane nad koncentracijo, ki je potrebna za nadzor simptomov anemije in izognitev transfuzijam krvi.

Pri stopnjevanju odmerkov zdravila EPREX bolnikom s kronično ledvično odpovedjo je potrebna previdnost, ker so lahko veliki kumulativni odmerki epoetina povezani s povečanim tveganjem za umrljivost, resne kardiovaskularne in cerebrovaskularne dogodke. Pri bolnikih s slabim odzivom hemoglobina na epoetine je treba poiskati druge razlage za slab odziv (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Bolnike s kronično ledvično odpovedjo, ki se zdravijo z epoetinom alfa s subkutanim dajanjem, je treba redno spremljati glede možne izgube učinkovitosti epoetina alfa, ki je pri bolnikih, ki so se predhodno odzvali na takšno zdravljenje, opredeljena kot odsotnost ali zmanjšanje odziva na zdravljenje z epoetinom alfa. Zanj je značilno trajno zmanjšanje koncentracije hemoglobina kljub povečanju odmerka epoetina alfa (glejte poglavje 4.8).

Pri nekaterih bolnikih z daljšimi intervali odmerjanja epoetina alfa (daljšimi kot enkrat tedensko) morda ne bo možno vzdrževati ustrezne koncentracije hemoglobina (glejte poglavje 5.1) in bo treba odmerke epoetina alfa povečati. Koncentracije hemoglobina je treba redno spremljati.

Pri bolnikih na hemodializi so se pojavile tromboze šanta, še zlasti pri tistih, ki so nagnjeni k hipotenziji, ali bolnikih z zapleti arteriovenske fistule (npr. stenoze, anevrizme, itd.). Pri teh bolnikih se priporoča zgodnja revizija šanta in trombotična profilaksa, npr. dajanje acetilsalicilne kisline.

V posameznih primerih so opazili hiperkaliemijo, za katero niso odkrili vzroka. Pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo je treba spremljati koncentracije elektrolitov v serumu. Če je ugotovljeno zvečanje ali naraščanje koncentracije kalija v serumu, kljub ustreznemu zdravljenju hiperkaliemije, bo morda potrebno prekiniti zdravljenje z epoetinom alfa, dokler se koncentracije kalija v serumu ne popravijo.

Med zdravljenjem z epoetinom alfa je treba zaradi povečanega hematokrita med hemodializo pogosto povečati odmerek heparina. Če heparinizacija ni optimalna, je možna zapora dializnega sistema.

Na osnovi razpoložljivih podatkov, korigiranje anemije z epoetinom alfa pri odraslih bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic, ki se še ne zdravijo s hemodializo, ne pospeši hitrosti napredovanja ledvične insufucience.

Zdravljenje bolnikov z anemijo zaradi kemoterapije

Pri bolnikih z rakom, ki se zdravijo z epoetinom alfa, je treba redno meriti koncentracije hemoglobina, dokler ni dosežena stabilna raven, potem pa v rednih časovnih intervalih.

Epoetini so rastni faktorji, ki primarno spodbujajo nastajanje rdečih krvnih celic. Receptorji za eritropoetin so lahko izraženi tudi na površini različnih tumorskih celic. Kot pri vseh rastnih dejavnikih tudi tu obstaja skrb, da bi epoetini lahko spodbujali rast tumorjev.

Vloge ESA na napredovanje tumorja ali zmanjšanje preživetja brez napredovanja ni mogoče izključiti. V nadzorovanih kliničnih študijah je bila uporaba epoetina alfa in drugih ESA povezana z zmanjšanim lokoregionalnim nadzorom tumorjev ali zmanjšanim celokupnim preživetjem:

- zmanjšan lokoregionalni nadzor pri bolnikih z napredovalim rakom glave in vratu, ki so prejeli radioterapijo, kadar so jim dajali odmerke za doseganje koncentracije hemoglobina, večje od 140 g/l (8,7 mmol/l);
- krajši čas celokupnega preživetja in povečanje incidence smrti zaradi napredovanja bolezni po 4 mesecih, pri bolnicah z metastatskim rakom dojke, ki so prejemale kemoterapijo, kadar in so jim dajali odmerke za doseganje razpona hemoglobina od 120 do 140 g/l (7,5 do 8,7 mmol/l);
- povečano tveganje za smrt pri bolnikih z aktivno maligno boleznijo, ki niso prejeli kemoterapije ali radioterapije, kadar so jim dajali odmerke za doseganje ravni koncentracije hemoglobina 120 g/l (7,5 mmol/l). Zdravila ESA niso indicirana pri tej populaciji bolnikov.
- opaženo 9 % povečanje tveganja za napredovanje bolezni ali smrt v skupini z epoetinom alfa in standardno nego iz primarne analize in 15 % povečanje tveganja, ki ga ni mogoče statistično izključiti, pri bolnikih z metastatskim rakom dojke, ki so prejeli kemoterapijo, kadar so prejeli odmerke za doseganje razpona koncentracije hemoglobina od 100 do 120 g/l (6,2 do 7,5 mmol/l).

Glede na zgoraj navedene podatke, je v nekaterih kliničnih primerih transfuzija krvi prednostno zdravljenje za obravnavanje anemije pri bolnikih z rakom. Odločitev o uporabi zdravljenja z rekombinantnim eritropoetinom mora temeljiti na oceni tveganja in koristi, pri kateri mora sodelovati bolnik, in pri tem upoštevati tudi specifično klinično situacijo. Dejavnike, ki jih je treba upoštevati v tej oceni, morajo vključevati vrsto tumorja in stadij bolezni, stopnjo anemije, pričakovano življenjsko dobo, okolje, v katerem se bolnik zdravi, in bolnikove želje (glejte poglavje 5.1).

Pri ocenjevanju ustreznosti zdravljenja z eritropoetinom alfa pri bolnikih z rakom, ki prejema kemoterapijo, je treba upoštevati, da se eritrociti, ki nastanejo zaradi prisotnosti eritropoetina, pojavijo šele po 2-3 tednih po začetku zdravljenja z ESA (bolniki s tveganjem za transfuzijo).

Bolniki, naročeni na kirurški poseg, ki sodelujejo v avtolognih preddonorskih programih

Upoštevati je treba vsa posebna opozorila in previdnostne ukrepe, povezane z avtolognimi preddonorskimi programi, zlasti rutinsko nadomeščanje tekočine.

Bolniki, naročeni na večji elektivni ortopedski kirurški poseg

V perioperativnem okolju je treba vedno upoštevati postopke dobrega ravnanja s krvjo.

Bolniki, naročeni na 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 je pri bolnikih s tveganjem za nastanek globoke venske tromboze (DVT- deep vein thrombosis) potrebna posebna previdnost. Pri bolnikih z izhodiščno koncentracijo hemoglobina > 130 g/l ni mogoče izključiti možnosti, da je zdravljenje z epoetinom alfa lahko povezano s povečanim tveganjem za pooperativne trombotične žilne dogodke. Zato se epoetina alfa pri bolnikih z izhodiščno koncentracijo hemoglobina > 130 g/l ne sme uporabljati.

Pomožne snovi

Natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

Polisorbat 80

To zdravilo vsebuje največ 0,30 mg polisorbata-80 (E433) v eni brizgi, kar je enako koncentraciji 0,30 mg/ml. Polisorbati lahko povzročijo alergijske reakcije.

4.5 Medsebojna delovanja z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ni dokazov, ki kažejo, da zdravljenje z epoetinom alfa vpliva na metabolizem drugih zdravil. Zdravila, ki zmanjšujejo eritropoezo, lahko zmanjšajo odziv na epoetin alfa.

Ker se ciklosporin veže na eritrocite, obstaja možnost medsebojnega delovanja zdravil. Če epoetin alfa dajemo sočasno s ciklosporinom, je treba spremljati koncentracije ciklosporina v krvi in njegov odmerek v primeru zvečanega hematokrita prilagoditi.

Ni dokazov, ki kažejo na medsebojno delovanje med epoetinom alfa in granulocitne kolonije stimulirajočim faktorjem (G-CSF) ali granulocitne/makrofagne kolonije stimulirajočim faktorjem (GM-CSF) glede na *in vitro* hematološko diferenciacijo ali proliferacijo vzorcev tumorjev, odvzetih z biopsijo.

Pri odraslih bolnicah z metastatskim rakom dojke subkutano injiciranje 40.000 i.e./ml epoetina alfa in 6 mg/kg trastuzumaba ni vplivalo na farmakokinetiko trastuzumaba.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ustrezni in dobro nadzorovani študij pri nosečnicah ni. Študije pri živalih so pokazale škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Posledično se lahko epoetin alfa med nosečnostjo uporablja le, če je pričakovana korist večja od tveganja za plod. Uporaba epoetina alfa pri nosečnicah, naročenih na kirurški poseg, ki sodelujejo v avtolognem preddonorskem programu, ni priporočljiva.

Dojenje

Ni znano, ali se eksogeni epoetin alfa izloča v materino mleko. Pri doječih materah je treba epoetin alfa uporabljati previdno. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prekinitvijo/prenehanjem

zdravljenja z epoetinom alfa, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in koristi zdravljenja z epoetinom alfa za mater.

Uporaba epoetina alfa pri doječih ženskah, naročenih na kirurški poseg, ki sodelujejo v avtolognem predonorskem programu, ni priporočljiva.

Plodnost

Ni študij, s katerimi bi ocenili možen vpliv epoetina alfa na plodnost moških ali žensk.

4.7 Vpliv na sposobnost za vožnjo in upravljanje strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinek med zdravljenjem z epoetinom alfa je od odmerka odvisno zvišanje krvnega tlaka ali poslabšanje obstoječe hipertenzije. Potrebno je nadzirati krvni tlak, še zlasti na začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Najpogostejši neželeni učinki, ki so se pojavili v kliničnih študijah z epoetinom alfa, so driska, navzea, bruhanje, zvišana telesna temperatura in glavobol. Gripi podobna bolezen se lahko pojavi zlasti na začetku zdravljenja.

V študijah s podaljšanim intervalom odmerjanja pri odraslih bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic, ki se ne zdravijo z dializo, so poročali o kongestiji dihal, ki je vključevala kongestijo zgornjih dihal, kongestijo nosne sluznice in nazofaringitis.

Pri bolnikih, ki so prejeli ESA, so opazili zvečano incidenco trombotičnih žilnih dogodkov (TVE) (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Od skupaj 3.417 oseb v 25 randomiziranih, dvojno slepih, s placebom ali standardno nego nadzorovanih študijah, so celokupni varnostni profil zdravila EPREX ocenili pri 2.094 anemičnih oseb. Vključenih je bilo 228 oseb s kronično ledvično odpovedjo, zdravljenih z epoetinom alfa, v 4 študijah ledvične odpovedi (2 študiji pred dializo [N=131 izpostavljenih oseb s kronično ledvično odpovedjo] in 2 z dializo [N=97 izpostavljenih oseb s kronično ledvično odpovedjo]); 1.404 izpostavljenih oseb z rakom v 16 študijah z anemijo, ki je posledica kemoterapije; 147 izpostavljenih oseb v 2 študijah z avtolognim darovanjem krvi in 213 izpostavljenih oseb v 1 študiji v kirurškem obdobju in 102 izpostavljeni osebi v 2 študijah pri MDS. Neželeni učinki zdravila, o katerih je poročalo $\geq 1\%$ oseb, zdravljenih z epoetinom alfa v teh študijah, so prikazani v spodnji preglednici.

Ocena pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Razvrstitev organskih sistemov po klasifikaciji MedDRA	Neželeni učinek (raven prednostnega izraza)	Pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	aplazija rdečih krvnih celic ³ , trombocitemija	redki
Presnovne in prehranske motnje	hiperkaliemija ¹	občasni
Bolezni imunskega sistema	preobčutljivost ³	občasni
	anafilaktična reakcija ³	redki
Bolezni živčevja	glavobol	pogosti

	konvulzije	občasni
Žilne bolezni	hipertenzija, venska in arterijska tromboza ²	pogosti
	hipertenzijska kriza ³	neznana pogostnost
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj	pogosti
	kongestija dihal	občasni
Bolezni prebavil	driska, navzea, bruhanje	zelo pogosti
Bolezni kože in podkožja	izpuščaj	pogosti
	urtikarija ³	občasni
	angionevrotični edem edem ³	neznana pogostnost
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	artralgija, bolečina v kosteh, mialgija, bolečina v okončini	pogosti
Prirojene in dedne genetske okvare	akutna porfirija ³	redki
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pireksija	zelo pogosti
	mrzlica, gripi podobna bolezen, reakcija na mestu injiciranja, periferni edem	pogosti
	neučinkovitost zdravila ³	neznana pogostnost
Preiskave	pozitivna preiskava za protitelesa proti eritropoetinu	redki
¹ Pogosto pri dializi ² Vključuje arterijske in venske dogodke, s smrtnim izidom in brez njega, kot so globoka venska tromboza, pljučna embolija, tromboza mrežnice, arterijska tromboza (vključno z miokardnim infarktom), cerebrovaskularne dogodke (vključno s cerebralnim infarktom in cerebralno krvavitvijo), prehodne ishemične napade ter trombozo šanta (vključno z dializno opremo) in trombozo v arteriovenskih anevrizmah šanta ³ Opisano v spodnjem poglavju in/ali v poglavju 4.4		

Opis izbranih neželenih učinkov

Poročali so o preobčutljivostnih reakcijah, vključno s primeri izpuščaja (vključno z utrikarijo), anafilaktičnimi reakcijami in angionevrotičnim edemom.

V povezavi z zdravljenjem z epoetini so poročali o hudih kožnih neželenih učinkih (SCAR-severe cutaneous adverse reactions), vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN), ki so lahko življenje ogrožajoči ali smrtni (glejte poglavje 4.4).

Med zdravljenjem z epoetinom alfa se je pri bolnikih s predhodno normalnim ali nizkim krvnim tlakom pojavila hipertenzijska kriza z encefalopatijo in epileptičnimi napadi, ki je zahtevala takojšnjo zdravniško pomoč in intenzivno nego. treba je biti pozoren na nenaden pojav migreni podobnih glavobolov z zbadanjem, ki so lahko možen opozorilni znak (glejte poglavje 4.4).

Zelo redko (pri <1/10.000 primerov na bolnika-leto) so poročali o pojavu aplazije rdečih krvnih celic, povzročene s protitelesi, po več mesecih do letih zdravljenja z zdravilom EPREX (glejte poglavje 4.4). O večjih primerih so poročali pri subkutanem (s.c.) kot pri intravenskem (i.v.) dajanju zdravila.

Odrasli bolniki y MDS z majhnim ali srednjim-1 tveganjem

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani multicentrični študiji je pri 4 (4,7 %) osebah prišlo do trombotičnih žilnih dogodkov (TVE) (nenadna smrt, ishemična kap, embolija in flebitis). Vsi TVE so se pojavili v skupini, zdravljeni z epoetinom alfa, in sicer v prvih 24 tednih študije. Potrjeni so bili trije TVE, v zadnjem primeru (nenadna smrt) pa trombembolični dogodek ni bil potrjen. Pri dveh osebah so bili prisotni pomembni dejavniki tveganja (atrijska fibrilacija, srčno popuščanje in tromboflebitis).

Pediatrična populacija s kronično ledvično odpovedjo, ki se zdravi s hemodializo

Izpostavljenost pediatričnih bolnikov s kronično ledvično odpovedjo, ki se zdravijo s hemodializo, v kliničnih študijah in izkušnjah v obdobju trženja, je omejena. O neželenih učinkih, specifičnih za

pediatrično populacijo, ki ne bi že bili omenjeni v zgornji preglednici ali ki ne bi bili skladni z osnovno boleznijo, pri tej populaciji niso poročali.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na naslov Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Terapevtski razpon epoetina alfa je zelo velik. Preveliko odmerjanje epoetina alfa lahko povzroči stopnjevanje farmakoloških učinkov hormona. Pri zelo veliki koncentraciji hemoglobina lahko opravimo flebotomijo. Če je potrebno, zagotovimo dodatno podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

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

Mehanizem delovanja

Eritropoetin (EPO) je glikoproteinski hormon, ki nastaja pretežno v ledvicah, kot odziv na hipoksijo, in je ključni regulator nastajanja rdečih krvnih celic (eritrocitov). EPO sodeluje v vseh fazah eritroidnega razvoja in ima svoj glavni učinek na raven eritroidnih prekurzorjev. Ko se EPO veže na svoje površinske receptorje, aktivira poti prenosa signalov, ki motijo apoptozo in spodbujajo proliferacijo eritroidnih celic. Rekombinantni humani EPO (epoetin alfa), izražen v ovarijskih celicah kitajskega hrčka, ima 165 aminokislin dolgo zaporedje, identično tistemu, ki ga ima EPO v človeškem urinu; med tema dvema ni razlike na podlagi funkcionalnih testov. Navidezna molekulska masa eritropoetina je 32.000 do 40.000 daltonov.

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

Farmakodinamični učinki

Zdravi prostovoljci

Po enkratnem odmerjanju (20.000 do 160.000 i.e. subkutano) epoetina alfa so opazili odmerka odvisen odziv preučevanih farmakodinamičnih markerjev, vključno z retikulociti, eritrociti in hemoglobinom. Opazili so definiran profil koncentracije v odvisnosti od časa z vrhom in upadom nazaj na izhodišče za odstotne spremembe retikulocitov. Manj definiran profil so opazili za eritrocite in hemoglobin. Na splošno so se farmakodinamični markerji povečevali linearno z odmerkom, največji odziv je bil dosežen ob največjih odmerkih.

V nadaljnjih farmakodinamičnih študijah so preučevali režim odmerjanja 40.000 i.e. enkrat na teden v primerjavi s 150 i.e./kg 3-krat na teden. Kljub razlikam v profilih koncentracije v odvisnosti od časa, je bil farmakodinamični odziv (merjen z odstotnimi spremembami retikulocitov, hemoglobina in števila vseh rdečih krvnih celic) med tema režimoma podoben. V dodatnih študijah so primerjali odmerjanje 40.000 i.e. enkrat na teden z odmerki od 80.000 do 120.000 i.e. na dva tedna subkutano. Na podlagi rezultatov teh farmakodinamičnih študij z zdravimi osebami na splošno kaže, da je režim odmerjanja 40.000 i.e. enkrat na teden bolj učinkovit v nastajanju rdečih krvnih celic kot režim enkrat na dva tedna, kljub opaženi podobnosti pri nastajanju retikulocitov v režimu enkrat na teden in enkrat na dva tedna.

Kronična ledvična odpoved

Pokazalo se je, da epoetin alfa spodbuja eritropoezo pri anemičnih bolnikih s kronično ledvično odpovedjo, vključno z bolniki, ki se zdravijo z dializo, in s tistimi, ki se z dializo še ne zdravijo. Prvi dokaz za odziv na epoetin alfa je zvečanje števila retikulocitov v 10 dneh, ki mu sledijo zvečanje števila rdečih krvnih celic, zvečanje koncentracije hemoglobina in hematokrita, običajno v 2 do 6 tednih. Odziv na hemoglobin se med bolniki razlikuje, nanj pa lahko vplivajo zaloge železa in prisotnost sočasnih zdravstvenih težav.

Anemija, ki je posledica kemoterapije

Pri anemičnih bolnikih z rakom, ki prejemajo kemoterapijo, se je pokazalo, da epoetin alfa 3-krat na teden ali enkrat na teden povečuje hemoglobin in zmanjšuje potrebo po transfuziji po prvem mesecu zdravljenja.

V študiji, v kateri so primerjali režim odmerjanja 150 i.e./kg 3-krat na teden in 40.000 i.e. enkrat na teden pri zdravih osebah in pri anemičnih osebah z rakom, so bili časovni profili sprememb v odstotkih retikulocitov, hemoglobina in celokupnega števila rdečih krvnih celic podobni med obema režimoma odmerjanja pri zdravih osebah in pri anemičnih osebah z rakom. Vrednosti AUC zadevnih farmakodinamičnih parametrov so bile podobne za režim odmerjanja 150 i.e./kg 3-krat na teden in za 40.000 i.e. enkrat na teden, tako pri zdravih osebah kot pri anemičnih osebah z rakom.

Odrasli bolniki, naročeni na kirurški poseg, ki sodelujejo v avtolognem pred donorskem programu

Pokazalo se je, da epoetin alfa spodbuja nastajanje rdečih krvnih celic z namenom povečanja odvzema avtologne krvi in zmanjšanja upada hemoglobina pri odraslih bolnikih, naročenih na večji kirurški poseg, pri katerih se ne pričakuje, da bodo deponirali kri za vse njihove potrebe ob operaciji. Največje učinke so opazili pri bolnikih z nizko koncentracijo hemoglobina (≤ 130 g/l).

Zdravljenje odraslih bolnikov, naročenih na večji elektivni ortopedski kirurški poseg

Pokazalo se je, da epoetin alfa pri bolnikih, naročenih na večji elektivni ortopedski kirurški poseg s koncentracijo hemoglobina pred zdravljenjem >100 do ≤ 130 g/dl, zmanjšuje tveganje za prejem alogenske transfuzije in pospeši eritriodno okrevanje (zvečanje koncentracije hemoglobina, hematokrita in števila retikulocitov).

Klinična učinkovitost in varnost

Kronična ledvična odpoved

Epoetin alfa so preučevali v kliničnih preskušanjih pri odraslih anemičnih bolnikih s kronično ledvično odpovedjo, vključno z bolniki na hemodializi, in z bolniki, ki se z dializo še ne zdravijo, za zdravljenje anemije in ohranjanje hematokrita v ciljnem razponu koncentracije 30 do 36 %.

V kliničnih preskušanjih z začetnimi odmerki 50 do 150 i.e./kg, trikrat na teden, se je približno 95 % vseh bolnikov odzvalo s klinično pomembnim zvečanjem hematokrita. Po približno dveh mesecih zdravljenja so bili praktično vsi bolniki neodvisni od transfuzije. Ko je bil dosežen ciljni hematokrit, so vzdrževalni odmerki prilagodili vsakemu posameznemu bolniku.

V treh največjih kliničnih preskušanjih pri odraslih bolnikih na dializi je bil mediani vzdrževalni odmerek, potreben za ohranjanje hematokrita med 30 in 36 %, približno 75 i.e./kg, 3-krat na teden.

V dvojno slepi, s placebom nadzorovani, multicentrični študiji kakovosti življenja bolnikov s kronično ledvično odpovedjo na hemodializi se je po šestih mesecih zdravljenja pokazalo klinično in statistično značilno izboljšanje pri bolnikih, zdravljenih z epoetinom alfa, v primerjavi s skupino s placebom, za izmerjeno utrujenost, telesne simptome, razmerja in depresijo (Vprašalnik za bolezni ledvic). Bolniki iz skupine, ki je prejela epoetin alfa, so bili vključeni tudi v odprto nadaljevanje študije, ki je pokazalo izboljšanje kakovosti življenja, ki se je ohranilo dodatnih 12 mesecev.

Odrasli bolniki z ledvično insuficienco, ki se še ne zdravijo z dializo

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo, ki še ne zdravijo z dializo, a se zdravijo z epoetinom alfa, je zdravljenje povprečno trajalo skoraj pet mesecev. Ti bolniki so se na zdravljenje z epoetinom alfa odzvali podobno kot bolniki na dializi. Pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo, ki se še ne zdravijo z dializo, se je pokazalo od odmerka odvisno in trajno zvečanje hematokrita, ko so epoetin alfa dajali bodisi intravensko bodisi subkutano. Pri obeh poteh dajanja epoetina alfa, subkutani ali intravenski, so opazili podobne stopnje zvečanja hematokrita. Pokazalo se je tudi, da epoetina alfa v odmerkih 75 do 150 i.e./kg na teden ohranja koncentracije hematokrita v razponu od 36 do 38 % do šest mesecev.

V 2 študijah s podaljšanim intervalom odmerjanja zdravila EPREX (3-krat na teden, enkrat na teden, enkrat na vsaka 2 tedna in enkrat na 4 tedne) nekateri bolniki z daljšim intervalom odmerjanja niso ohranili ustreznih koncentracij hemoglobina in so dosegli v protokolu opredeljene izključitvene kriterije (0 % za skupino enkrat na teden, 3,7 % za skupino enkrat na vsaka dva tedna in 3,3% za skupino enkrat na vsake 4 tedne).

V randomiziranem, prospektivnem preskušanju (CHOIR) so ocenili 1.432 anemičnih bolnikov s kronično ledvično odpovedjo, ki se niso zdravili z dializo. Bolniki so bili dodeljeni za zdravljenje z epoetinom alfa s ciljem ohranjanja koncentracije hemoglobina 135 g/l (večje, kot priporočena koncentracija hemoglobina) ali 113 g/l. Večji kardiovaskularni dogodek (smrt, miokardni infarkt, možganska kap ali hospitalizacija zaradi kongestivne srčne odpovedi) se je pojavil pri 125 (18 %) od 715 bolnikov v skupini z večjo koncentracijo hemoglobina v primerjavi s 97 (14 %) od 717 bolnikov v skupini z manjšo koncentracijo hemoglobina (razmerje tveganja [HR] 1,3; 95 % IZ: 1,0; 1,7; p=0,03).

Pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo (pri bolnikih na dializi, pri bolnikih, ki se ne zdravijo z dializo, pri bolnikih s sladkorno boleznijo in brez nje) so izvedli združene post-hoc analize kliničnih študij ESA. Opazili so tendenco proti povečani oceni tveganja za umrljivost iz vseh vzrokov, kardiovaskularne in cerebrovaskularne dogodke, povezano z večjimi kumulativnimi odmerki ESA, neodvisno od sladkorne bolezni ali stanja dialize (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Zdravljenje bolnikov z anemijo, ki je posledica kemoterapije

Epoetin alfa so preučevali v kliničnih preskušanjih pri odraslih anemičnih bolnikih z rakom z limfoidnimi in solidnimi tumorji in pri bolnikih na različnih režimih kemoterapije, vključno z režimi, ki vključujejo platino in tistimi, ki ne vključujejo platine. Pri anemičnih bolnikih z rakom se je v teh preskušanjih pokazalo, da epoetin alfa 3-krat na teden ali enkrat na teden povečuje koncentracijo hemoglobina in zmanjšuje potrebo po transfuziji po prvem mesecu zdravljenja. V nekaterih študijah je dvojno slepi fazi sledila odprta faza, v kateri so vsi bolniki prejeli epoetin alfa in kjer so opazili vzdrževanje učinka.

Razpoložljivi dokazi kažejo, da se bolniki s hematološkimi in solidnimi tumorji na zdravljenje z epoetinom alfa odzivajo ekvivalentno in da se bolniki z infiltracijo tumorja v kostni mozeg in brez nje na zdravljenje z epoetinom alfa odzivajo ekvivalentno. Primerljiva intenzivnost kemoterapije v skupini z epoetinom alfa in v skupini s placebom v preskušanjih kemoterapije je bila dokazana s podobno površino pod krivuljo števila nevtrofilcev v odvisnosti od časa pri bolnikih, zdravljenih z epoetinom

alfa, in pri bolnikih, ki so prejeli placebo, kot tudi s podobnim deležem bolnikov v skupinah, zdravljenih z epoetinom alfa in placebom, katerih absolutno število nevtrofilcev je padlo pod 1.000 in 500 celic/ μ l.

V prospektivni, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji, v kateri je sodelovalo 375 anemičnih bolnikov z različnimi nemieloidnimi malignimi obolenji, ki so se zdravili s kemoterapijo brez platine, so opazili pomembno zmanjšanje posledic, povezanih z anemijo (npr. utrujenost, zmanjšana energija in telesna aktivnost), merjeno s pomočjo naslednjih instrumentov in lestvic: splošna lestvica za funkcionalno oceno zdravljenja anemičnih bolnikov z rakom (FACT-An- Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia), FACT-An lestvica utrujenosti in linearna analogna lestvica pri bolnikih z rakom (CLAS-Cancer Linear Analogue Scale). Dve drugi, manjši, randomizirani, s placebom nadzorovani študiji nista pokazali pomembnega izboljšanja parametrov kakovosti življenja na lestvici EORTC-QLQ-C30 oziroma CLAS.

Preživetje in napredovanje tumorja so raziskovali v petih obsežnih nadzorovanih študijah, v katerih je sodelovalo 2.833 bolnikov. Štiri študije so bile dvojno slepe, nadzorovane s placebom, ena pa je bila odprta. V študije so bili vključeni bodisi bolniki, ki so prejeli kemoterapijo (dve študiji), bodisi bolniki, pri katerih uporaba ESA ni bila indicirana: anemija pri bolnikih z rakom, ki niso prejeli kemoterapije, in bolniki z rakom glave in vratu, ki so prejeli radioterapijo. V dveh študijah je bila želena koncentracija hemoglobina > 130 g/l, v ostalih treh pa 120 do 140 g/l. V odprti študiji ni bilo razlike v celokupnem preživetju bolnikov, ki so prejeli rekombinantni humani eritropoetin in kontrolno skupino. V štirih, s placebom nadzorovanih študijah je bilo razmerje ogroženosti za celokupno preživetje med 1,25 in 2,47, v korist kontrolne skupine. Te študije so pokazale dosledno, nepojasnjeno statistično značilno povečano umrljivost bolnikov, pri katerih je bila anemija povezana z različnimi pogostimi vrstami raka in ki so prejeli rekombinantni humani eritropoetin, v primerjavi s kontrolno skupino. Izida za celokupno preživetje v preskušanjih se med tistimi, ki so prejeli rekombinantni humani eritropoetin, in tistimi v kontrolni skupini, ni dalo zadovoljivo razložiti s pomočjo razlik v incidenci tromboze in z njo povezanih zapletov.

Opravili so analizo podatkov na ravni bolnikov pri več kot 13.900 bolnikih z rakom (kemoterapija, radioterapija, kemoradioterapija ali brez terapije) v 53 nadzorovanih kliničnih preskušanjih, ki so vključevala številne epoetine. Metaanaliza podatkov celokupnega preživetja je pokazala ocenjeno točko razmerja tveganja 1,06 v korist kontrolne skupine (95 % IZ: 1,00; 1,12; 53 preskušanj in 13.933 bolnikov). Za bolnike z rakom, ki so prejeli kemoterapijo, je bilo razmerje tveganja celokupnega preživetja 1,04 (95 % IZ: 0,97; 1,11; 38 preskušanj in 10.441 bolnikov). Metaanalize so dosledno pokazale tudi značilno zvečanje relativnega tveganja trombemboličnih dogodkov pri bolnikih z rakom, ki so prejeli rekombinantni humani eritropoetin (glejte poglavje 4.4).

Pri 2.098 anemičnih ženskah z metastatskim rakom dojke, ki so prejemale kemoterapijo prve izbire ali druge izbire, so izvedli randomizirano, odprto, multicentrično študijo. To je bila študija neinferiornosti, zasnovana za izključitev 15-odstotnega povečanja tveganja napredovanja tumorja ali smrti pri epoetinu alfa in standardni negi v primerjavi samo s standardno nego. Ob preseku zbiranja kliničnih podatkov je bilo mediano preživetje brez napredovanja (PFS - progression free survival) po raziskovalčevi oceni napredovanja bolezni 7,4 mesece v vsakem kraku (razmerje ogroženosti 1,09; 95 % IZ: 0,99; 1,20), kar kaže, da cilj študije ni bil dosežen. Značilno manj bolnic je prejelo transfuzije RKC v kraku z epoetinom alfa in standardno nego (5,8 % v primerjavi z 11,4 %), vendar pa je imelo v kraku z epoetinom alfa in standardno nego značilno več bolnic trombotične žilne dogodke (2,8 % v primerjavi z 1,4 %). Ob končni analizi so poročali o 1.653 smrtnih primerih. Mediana celokupnega preživetja v skupini z epoetinom alfa in standardno nego je bila 17,8 meseca v primerjavi z 18,0 meseci v skupini samo s standardno nego (razmerje ogroženosti 1,07; 95 % IZ: 0,97; 1,18). Mediana časa do napredovanja (TTP – time to progression) po raziskovalčevi oceni napredovanja bolezni je bila v skupini z epoetinom alfa in standardno nego 7,5 meseca ter v skupini samo s standardno nego 7,5 meseca (razmerje ogroženosti 1,099; 95 % IZ: 0,998; 1,210). Mediana TTP po oceni IRC napredovanja bolezni je bila v skupini z epoetinom alfa in standardno nego 8,0 mesecev ter v skupini samo s standardno nego 8,3 meseca (razmerje ogroženosti 1,033; 95 % IZ: 0,924; 1,156).

Avtologni preddonorski program

Učinek epoetina alfa na izboljšanje avtolognega darovanja krvi pri bolnikih z majhnimi hematokriti ($\leq 39\%$ in brez osnovne anemije zaradi pomanjkanja železa), pri katerih je predviden večji ortopedski kirurški poseg, je bila ocenjena v dvojno slepi, s placebo nadzorovani študiji, ki so jo izvedli pri 204 bolnikih, in v enojno slepi, s placebom nadzorovani študiji s 55 bolniki.

V dvojno slepi študiji so bili bolniki zdravljeni z epoetinom alfa 600 i.e./kg ali placebom intravensko, enkrat na dan vsake 3 do 4 dni v 3-tedenskem obdobju (skupaj 6 odmerkov). Povprečno so lahko bolniki, zdravljeni z epoetinom alfa, deponirali znatno več enot krvi (4,5 enot), kot bolniki, ki so prejeli placebo (3,0 enot).

V enojno slepi študiji so bolnike zdravili z epoetinom alfa 300 i.e./kg ali 600 i.e./kg ali placebom intravensko, enkrat na dan vsake 3 do 4 dni v 3-tedenskem obdobju (skupaj 6 odmerkov). Bolniki, zdravljeni z epoetinom alfa, so lahko deponirali znatno več enot krvi (epoetin alfa 300 i.e./kg=4,4 enote; epoetin alfa 600 i.e./kg=4,7 enot), kot bolniki, ki so prejeli placebo (2,9 enot).

Zdravljenje z epoetinom alfa je zmanjšalo tveganje za izpostavljenost alogenski krvi za 50% v primerjavi z bolniki, ki niso prejeli epoetina alfa.

Večji elektivni ortopedski kirurški poseg

Učinek epoetina alfa (300 i.e./kg ali 100 i.e./kg) na izpostavljenost alogenski transfuziji krvi so ocenili v s placebo nadzorovanem, dvojno slepem kliničnem preskušanju pri odraslih bolnikih brez pomanjkanja železa, pri katerih je bil načrtovan večji kirurški poseg na kolku ali kolenu. Epoetin alfa so injicirali subkutano enkrat na dan 10 dni pred kirurškim posegom, na dan kirurškega posega in štiri dni po kirurškem posegu. Bolniki so bili stratificirani glede na njihov izhodiščni haemoglobin (≤ 100 g/l, > 100 do ≤ 130 g/l in > 130 g/l).

Epoetin alfa je pomembno zmanjšal tveganje za alogensko transfuzijo krvi pri bolnikih z vrednostmi hemoglobina pred zdravljenjem > 100 do ≤ 130 g/l. Šestnajst odstotkov bolnikov, zdravljenih z epoetinom alfa 300 i.e./kg, 23% bolnikov, zdravljenih z epoetinom alfa 100 i.e./kg in 45% bolnikov, zdravljenih s placebom, je potrebovalo transfuzijo.

V odprtem preskušanju z vzporednimi skupinami pri odraslih osebah brez pomanjkanja železa, z vrednostmi hemoglobina pred zdravljenjem > 100 do ≤ 130 g/l, ki so imeli načrtovan večji ortopedski kirurški poseg na kolku ali kolenu, so primerjali epoetin alfa 300 i.e./kg subkutano, enkrat na dan, 10 dni pred kirurškim posegom, na dan kirurškega posega in 4 dni po kirurškem posegu, z epoetinom alfa 600 i.e./kg subkutano, enkrat na teden, 3 tedne pred kirurškim posegom in na dan kirurškega posega.

Od začetka predhodnega zdravljenja do časa pred kirurškim posegom je bilo povprečno povečanje koncentracije hemoglobina v skupini s 600 i.e./kg na teden (14,4 g/l) dvakrat večje od opaženega v skupini s 300 i.e./kg na dan (7,3 g/l). Povprečne koncentracije hemoglobina so bile podobne za obe skupini zdravljenja ves čas obdobja po kirurškem posegu.

Eritropoetski odziv, ki so ga opazili v obeh skupinah zdravljenja, se je odrazil v podobnih deležih transfuzij (16 % v skupini s 600 i.e./kg na teden in 20 % in v skupini s 300 i.e./kg na dan).

Zdravljenje odraslih bolnikov z MDS z majhnim ali srednjim-1 tveganjem

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani multicentrični študiji so ocenjevali učinkovitost in varnost epoetina alfa pri odraslih osebah z anemijo in MDS z majhnim ali srednjim-1 tveganjem.

Osebe so bile stratificirane glede na koncentracijo eritropoetina v serumu (sEPO) in podatke o predhodnih transfuzijah ob presejanju. Ključne izhodiščne značilnosti skupine < 200 me/ml so prikazane v spodnji preglednici.

Izhodiščne značilnosti oseb s EPO < 200 me/ml ob presejanju

	Randomizirani	
	epoetin alfa	placebo
Skupno (N) ^b	85 ^a	45
sEPO ob presejanju < 200 me/ml (N)	71	39
hemoglobin		
N	71	39
povprečje	92,1 (8;57)	9,1 (8; 51)
mediana	94,0	96,0
razpon	(71; 109)	(69; 105)
95 % IZ za povprečje	(90,1; 94,1)	(89,3; 94,9)
Predhodne transfuzije		
N	71	39
Da	31 (43,7 %)	17 (43,6 %)
≤ 2 enoti na RKC	16 (51,6 %)	9 (52,9 %)
> 2 in ≤ 4 enote RKC	14 (45,2 %)	8 (47,1 %)
> 4 enote RKC	1 (3,2 %)	0
Ne	40 (56,3 %)	22 (56,4 %)

^a za enega preiskovanca ni bilo na voljo podatkov o sEPO

^b v skupini ≥200 me/ml je bilo 13 oseb iz skupine, ki je prejela epoetin alfa, in 6 oseb iz skupine, ki je prejela placebo

Eritroidni odziv je bil opredeljen po merilih Mednarodne delovne skupine iz leta 2006 (IWG - International Working Group) kot zvišanje koncentracije hemoglobina za ≥ 15 g/l od izhodišča ali zmanjšanja absolutnega števila RKC, prejetih s transfuzijo, za vsaj 4 enote vsakih 8 tednov v primerjavi z 8 tedni pred izhodiščem in trajanja odziva.

Eritroidni odziv v prvih 24 tednih študije so dokazali pri 27/85 (31,8 %) oseb iz skupine, ki je prejela epoetin alfa, v primerjav z 2/45 (4,4 %) oseb iz skupine, ki je prejela placebo ($p < 0,001$). Vsi odzivni preiskovanci so bili med presejanjem v skupini s sEPO < 200 me/ml. V tej skupini so eritroidni odziv v prvih 24 tednih dokazali pri 20/40 (50 %) oseb brez predhodnih transfuzij, v primerjavi s 7/31 (22,6 %) oseb s predhodnimi transfuzijami (dve osebi s predhodno transfuzijo sta dosegli primarni opazovani dogodek na osnovi absolutnega zmanjšanja števila enot RKC, ki sta ju prejela s transfuzijo, za vsaj 4 enote vsakih 8 tednov, v primerjavi z 8 tedni pred izhodiščem).

Mediani čas od izhodišča do prve transfuzije je bil statistično značilno daljši v skupini, ki je prejela epoetin alfa, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo (49 v primerjavi s 37 dnevi; $p = 0,046$). Po 4 tednih zdravljenja se je čas do prve transfuzije v skupini, ki je prejela epoetin alfa, še podaljšal (142 v primerjavi s 50 dnevi; $p = 0,007$). Odstotek preiskovancev, ki so prejeli transfuzijo, iz skupine, ki je prejela epoetin alfa, se je zmanjšal z 51,8 % pri 8 tednih pred izhodiščem na 24,7 % med 16. in 24. tednom, v primerjavi s skupino, ki je prejela placebo, pri kateri se je incidenca transfuzij v istem obdobju povečala z 48,9 % na 54,1 %.

Pediatrična populacija

Kronična odpoved ledvic

Epoetin alfa so ocenili v odprti, nerandomizirani, 52-tedenski študiji, z odprtim razponom odmerka pri pediatričnih bolnikih s kronično ledvično odpovedjo, zdravljenih s hemodializo. Mediana starost bolnikov, vključenih v študijo, je bila 11,6 let (razpon od 0,5 do 20,1 let).

Epoetin alfa so injicirali intravensko v odmerku 75 i.e./kg/teden, v 2 ali 3 razdeljenih odmerkih po dializi, ki so ga v 4-tedenskih intervalih titirali po 75 i.e./kg/teden (do največ 300 i.e./kg/teden), za doseg zvečanja koncentracije hemoglobina za 10 g/l/mesec. Želeni razpon koncentracije hemoglobina je bil 96 do 112 g/l. Enainosemdeset odstotkov bolnikov je doseglo koncentracijo hemoglobina. Mediani čas do cilja je bil 11 tednov in mediani odmerek na cilju je bil 150 i.e./kg/teden. Devetdeset odstotkov bolnikov, ki so cilj dosegli, je prejelo režim 3-krat na teden.

Po 52 tednih je v študiji ostalo še 57 % bolnikov, ki so prejeli mediani odmerek 200 i.e./kg/teden.

Klinični podatki s subkutanim dajanjem pri otrocih so omejeni. V 5 majhnih, odprtih, nenadzorovanih študijah (število bolnikov je bilo od 9 do 22, skupaj $n = 72$), so epoetin alfa otrokom dajali subkutano z začetnimi odmerki 100 i.e./kg/teden do 150 i.e./kg/teden, z možnostjo povečanja do 300 i.e./kg/teden. Večina bolnikov v teh študijah je bila pred dializo ($n = 44$), 27 bolnikov je bilo na peritonealni dializi in 2 sta bila ne hemodializirani; starostni razpon je bil 4 mesece do 17 let. Te študije so bile na splošno metodološko omejene, vendar je bilo zdravljenje povezano s pozitivnimi trendi k povečanju koncentracije hemoglobina. O nepričakovanih neželenih učinkih niso poročali (glejte poglavje 4.2).

Anemija, ki je posledica kemoterapije

Epoetin alfa 600 i.e./kg (dan intravensko ali subkutano enkrat na teden) so ovrednotili v randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani, 16-tedenski študiji in v randomizirani, nenadzorovani, odprti, 20-tedenski študiji pri anemičnih pediatričnih bolnikih, ki so prejeli mielosupresivno kemoterapijo za zdravljenje različnih otroških nemieloidnih malignih obolenj.

V 16-tedenski študiji ($n = 222$) ni bilo pri bolnikih, zdravljenih z epoetinom alfa, nobenega statistično značilnega učinka na kakovost življenja, kot so poročali bolniki ali starši, na podlagi rezultatov pediatričnega vprašalnika o kakovosti življenja (Paediatric Quality of Life Inventory) ali modula za raka (Cancer Module), v primerjavi s placebom (primarni opazovani dogodek učinkovitosti). Poleg tega med skupinama z epoetinom alfa in placebom ni bilo statistične razlike med deležem bolnikov, pri katerih so bile potrebne transfuzije pRKC.

V 20-tedenski študiji ($n = 225$) niso opazili značilnih razlik v primarnem opazovanem dogodku učinkovitosti, tj. v deležu bolnikov, pri katerih je bila potrebna transfuzija RKC po 28. dnevu (62 % bolnikov z epoetinom alfa v primerjavi z 69 % bolnikov s standardnim zdravljenjem).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po subkutanim injiciranjem serumska koncentracija epoetina alfa doseže vrh med 12 in 18 urami. Po večkratnem subkutanim injiciranjem 600 i.e./kg enkrat na teden niso bilo kopičenja.

Absolutna biološka uporabnost subkutano injiciranega epoetina alfa pri zdravih osebah je približno 20%.

Porazdelitev

Po intravenskem injiciranju odmerkov 50 in 100 i.e./kg je bil povprečni volumen porazdelitve pri zdravih osebah 0,0493 l/kg. Po enkratnem intravenskem injiciranju 12 i.e./kg epoetina alfa bolnikom s kronično ledvično odpovedjo je bil razpon volumna porazdelitve od 0,057 do 0,107 l/kg, po večkratnem odmerjanju 48-192 i.e. epoetina alfa/kg pa 0,042-0,064 l/kg. Zato je volumen porazdelitve nekoliko večji kot plazemski prostor.

Izločanje

Razpolovni čas epoetina alfa po intravenskem injiciranju večkratnih odmerkov je pri zdravih osebah približno 4 ure. Razpolovni čas za subkutano uporabo je pri zdravih osebah približno 24 ur.

Povprečni navidezni peroralni očistek (CL/F) za režima 150 i.e./kg 3-krat na teden in 40.000 i.e. enkrat na teden pri zdravih osebah je bil 0,0312 l/h/kg oziroma 0,0126 l/h/kg. Povprečni CL/F za režim 150 i.e./kg 3-krat na teden in 40.000 i.e. enkrat na teden pri anemičnih osebah z rakom je bil 0,0458 l/h/kg oziroma 0,0113 l/h/kg. Pri večini anemičnih bolnikov z rakom, ki so prejeli ciklično kemoterapijo, je bil CL/F po subkutanih odmerkih 40.000 i.e. enkrat na teden in 150 i.e./kg 3-krat na teden manjši kot pri zdravih osebah.

Linearnost/nelinearnost

Pri zdravih osebah so po intravenskem dajanju 150 in 300 i.e./kg 3-krat na teden opazili z odmerkom sorazmerno povečanje koncentracij serumskih koncentracij epoetina alfa. Dajanje enkratnih odmerkov 300 do 2.400 i.e./kg epoetina alfa subkutano je povzročilo linearno razmerje med povprečnim C_{max} in odmerkom in med povprečnim AUC in odmerkom linearno. Pri zdravih osebah so opazili inverzno razmerje med navideznim očistkom in odmerkom.

V študijah, v katerih so raziskali podaljšan interval odmerjanja (40.000 i.e. enkrat na teden ter 80.000, 100.000 in 120.000 i.e. na vsaka dva tedna), so opazili linearno razmerje, ki ni bilo sorazmerno z odmerkom, med povprečnim C_{max} in odmerkom ter med povprečnim AUC in odmerkom v stanju dinamičnega ravnovesja.

Razmerje farmakokinetika/farmakodinamika

Epoetin alfa kaže od odmerka odvisen učinek na hematološke parametre, kar ni odvisno od poti uporabe.

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih osebah s kronično ledvično odpovedjo so po večkratnem intravenskem odmerjanju epoetina alfa poročali o približno 6,2 do 8,7-urnem razpolovnem času. Kaže, da je farmakokinetični profil epoetina alfa pri otrocih in mladostnikih podoben kot pri odraslih.

Farmakokinetični podatki pri novorojenčkih so omejeni.

Študija s 7 novorojenčki z zelo majhno porodno telesno maso in 10 zdravimi odraslimi, ki so prejeli i.v. eritropoetin, kaže, da je bil volumen porazdelitve približno 1,5- do 2-krat večji pri novorojenčkih kot pri zdravih odraslih, očistek pa približno 3-krat večji pri novorojenčkih kot pri zdravih odraslih.

Ledvična okvara

Pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo je razpolovni čas intravensko danega epoetina alfa v primerjavi z zdravimi osebami nekoliko podaljšan, približno 5 ur.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Študije toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih 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 kronično ledvično odpovedjo in je lahko povezana s sekundarnim hiperparatiroidizmom ali neznanimi dejavniki. Študija pri bolnikih na hemodializi, ki so se 3 leta zdravili z epoetinom alfa, ni pokazala večje incidence fibroze kostnega mozga v primerjavi z enako kontrolno skupino bolnikov na dializi, ki se niso zdravili z epoetinom alfa.

Epoetin alfa ne povzroča mutacij genov bakterij (Amesov test), kromosomskih aberacij na celicah sesalcev, mikronukleusov pri miših ali mutacij genov v lokusu HGPRT (HGPRT - Hypoxanthine Guanine Phosphoribosyl Transferase).

Dolgotrajne študije karcinogenosti zdravila niso bile opravljene. Nasprotujoča poročila iz literature, ki temeljijo na izsledkih *in vitro* na vzorcih človeških tumorjev, kažejo, da eritropoetini morda igrajo vlogo pri proliferaciji tumorjev. Pomen teh izsledkov za klinično prakso ni znan.

V celičnih kulturah celic človeškega kostnega mozga epoetin alfa specifično spodbuja eritropoezo in ne vpliva na levkopoezo. Citotoksičnega delovanja epoetina alfa na celice kostnega mozga niso zaznali.

Študije na živalih so pokazale, da epoetin alfa zmanjšuje telesno masa plodov, upočasni osifikacijo in poveča umrljivost plodov, če se zdravilo daje v tedenskih odmerkih, ki so približno 20-krat večji od tedenskih odmerkov, priporočenih za ljudi. Spremembe si lahko razložimo kot posledico materinega počasnega pridobivanja telesne mase in njihov pomen za ljudi, ki prejemajo terapevtske odmerke, ni znan.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

polisorbat 80 (E433)
glicin
voda za injekcije
natrijev dihidrogenfosfat dihidrat (za uravnavanje pH)
natrijev hidrogenfosfat dihidrat (za uravnavanje pH)
natrijev klorid

6.2 Inkompatibilnosti

Zaradi pomanjkanja študij 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). Ta temperaturni razpon je treba natančno ohranjati do apliciranja zdravila bolniku. Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Ne zamrzujte in ne stresajte.

Pri ambulantnem zdravljenju se lahko zdravilo vzame iz hladilnika in je zunaj njega največ 3 dni pri temperaturi do 25 °C. Če zdravila do koncu tega obdobja ne porabite, ga je treba zavreči.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

EPREX 1 000 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,5 ml (1 000 i.e.) raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batom (s teflonom prevlečena guma) in iglo, s pokrovčkom za iglo (vložek vsebuje naravno gumo [pridobljeno iz lateksa]s polipropilenskim pokrovčkom) in pripomočkom za zaščito igle PROTECSTTM (polikarbonat), pritrjenim na brizgo. Škatla s šestimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami.

EPREX 2 000 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,5 ml (2 000 i.e.) raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batom (s teflonom prevlečena guma) in iglo, s pokrovčkom za iglo (vložek vsebuje naravno gumo [pridobljeno iz lateksa]s polipropilenskim pokrovčkom) in pripomočkom za zaščito igle PROTECSTTM (polikarbonat), pritrjenim na brizgo. Škatla s šestimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami.

EPREX 3 000 i.e./0,3 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,3 ml (3 000 i.e.) raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batom (s teflonom prevlečena guma) in iglo, s pokrovčkom za iglo (vložek vsebuje naravno gumo [pridobljeno iz lateksa] s polipropilenskim pokrovčkom) in pripomočkom za zaščito igle PROTECS™ (polikarbonat), pritrjenim na brizgo. Škatla s šestimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami.

EPREX 4 000 i.e./0,4 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,4 ml (4 000 i.e.) raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batom (s teflonom prevlečena guma) in iglo, s pokrovčkom za iglo (vložek vsebuje naravno gumo [pridobljeno iz lateksa] s polipropilenskim pokrovčkom) in pripomočkom za zaščito igle PROTECS™ (polikarbonat), pritrjenim na brizgo. Škatla s šestimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami.

EPREX 5 000 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,5 ml (5 000 i.e.) raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batom (s teflonom prevlečena guma) in iglo, s pokrovčkom za iglo (vložek vsebuje naravno gumo [pridobljeno iz lateksa] s polipropilenskim pokrovčkom) in pripomočkom za zaščito igle PROTECS™ (polikarbonat), pritrjenim na brizgo. Škatla s šestimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami.

EPREX 6 000 i.e./0,6 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,6 ml (6 000 i.e.) raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batom (s teflonom prevlečena guma) in iglo, s pokrovčkom za iglo (vložek vsebuje naravno gumo [pridobljeno iz lateksa] s polipropilenskim pokrovčkom) in pripomočkom za zaščito igle PROTECS™ (polikarbonat), pritrjenim na brizgo. Škatla s šestimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami.

EPREX 8 000 i.e./0,8 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,8 ml (8 000 i.e.) raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batom (s teflonom prevlečena guma) in iglo, s pokrovčkom za iglo (vložek vsebuje naravno gumo [pridobljeno iz lateksa] s polipropilenskim pokrovčkom) in pripomočkom za zaščito igle PROTECS™ (polikarbonat), pritrjenim na brizgo. Škatla s šestimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami.

EPREX 10 000 i.e./1,0 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

1,0 ml (10 000 i.e.) raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batom (s teflonom prevlečena guma) in iglo, s pokrovčkom za iglo (vložek vsebuje naravno gumo [pridobljeno iz lateksa] s polipropilenskim pokrovčkom) in pripomočkom za zaščito igle PROTECS™ (polikarbonat), pritrjenim na brizgo. Škatla s šestimi napolnjenimi injekcijskimi brizgami.

EPREX 20 000 i.e./0,5 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,5 ml (20 000 i.e.) raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batom (s teflonom prevlečena guma) in iglo, s pokrovčkom za injiciranje (vložek vsebuje naravno gumo [pridobljeno iz lateksa] s polipropilenskim pokrovčkom) in pripomočkom za zaščito igle PROTECS™ (polikarbonat), pritrjenim na brizgo. Škatla z eno napolnjeno injekcijsko brizgo.

EPREX 30 000 i.e./0,75 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

0,75 ml (30 000 i.e.) raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batom (s teflonom prevlečena guma) in iglo, s pokrovčkom za iglo (vložek vsebuje naravno gumo [pridobljeno iz lateksa] s polipropilenskim pokrovčkom) in pripomočkom za zaščito igle PROTECS™ (polikarbonat), pritrjenim na brizgo. Škatla z eno napolnjeno injekcijsko brizgo.

EPREX 40 000 i.e./1,0 ml raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi

1,0 ml (40 000 i.e.) raztopina za injiciranje v napolnjeni injekcijski brizgi (steklo tipa I) z batom (s teflonom prevlečena guma) in iglo, s pokrovčkom za iglo (vložek vsebuje naravno gumo [pridobljeno iz lateksa] s polipropilenskim pokrovčkom) in pripomočkom za zaščito igle PROTECS™ (polikarbonat), pritrjenim na brizgo. Škatla z eno napolnjeno injekcijsko brizgo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravila ne smete uporabljati in ga je treba zavreči:

- če je plastična folija v kateri so injekcijske brizge poškodovana,

- če je tekočina obarvana ali v njej vidite plavati delce,
- če veste ali mislite, da je bilo zdravilo pomotoma zamrznjeno, ali
- če hladilnik ni pravilno deloval.

Vsako napolnjeno brizgo lahko uporabite le enkrat. Iz vsake napolnjene brizge vzemite le en odmerek zdravila EPREX. Če je potrebna le delna količina odmerka, ki je v brizgi, je treba pokrovček brizge odstraniti, preden bat potisnete do zelene merilne oznake, da pred injiciranjem odstranite odvečno raztopino. 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 PROTECS™, ki je namenjen preprečevanju nenamernih vbodov po injiciranju zdravila. V navodilih za uporabo je natančno opisan postopek uporabe in rokovanja z napolnjenimi brizgami s pripomočkom za zaščito igle PROTECS™.

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA(ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/92/00561/001-011

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17.07.1992
Datum zadnjega podaljšanja: 10.02.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

29.04.2026