

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eprex, 2000 j.m./ml, roztwór do wstrzykiwań
Eprex, 4000 j.m./ml, roztwór do wstrzykiwań
Eprex, 10000 j.m./ml, roztwór do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ampułko-strzykawki z urządzeniem zabezpieczającym igłę (PROTECS)

Eprex 2000 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka pojemności 0,5 ml zawiera 1000 j.m. lub 8,4 µg *Epoetinum alfa* (epoetyny alfa)

Eprex 4000 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka pojemności 0,5 ml zawiera 2000 j.m. lub 16,8 µg *Epoetinum alfa* (epoetyny alfa)

Eprex 10 000 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań

1 ampułko-strzykawka pojemności 0,3 ml zawiera 3000 j.m. lub 25,2 µg *Epoetinum alfa* (epoetyny alfa)

1 ampułko-strzykawka pojemności 0,4 ml zawiera 4000 j.m. lub 33,6 µg *Epoetinum alfa* (epoetyny alfa)

1 ampułko-strzykawka pojemności 0,5 ml zawiera 5000 j.m. lub 42,0 µg *Epoetinum alfa* (epoetyny alfa)

1 ampułko-strzykawka pojemności 0,6 ml zawiera 6000 j.m. lub 50,4 µg *Epoetinum alfa* (epoetyny alfa)

1 ampułko-strzykawka pojemności 0,8 ml zawiera 8000 j.m. lub 67,2 µg *Epoetinum alfa* (epoetyny alfa)

1 ampułko-strzykawka pojemności 1,0 ml zawiera 10 000 j.m. lub 84,0 µg *Epoetinum alfa* (epoetyny alfa)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz: punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek u pacjentów dorosłych i dzieci:

- Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u dzieci i dorosłych poddawanych hemodializie oraz u dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej.

- Leczenie ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego, której towarzyszą objawy kliniczne, u dorosłych z niewydolnością nerek nie poddawanych jeszcze dializoterapii.

Leczenie niedokrwistości i ograniczenie liczby koniecznych przetoczeń krwi u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii w związku z guzami litymi, chłoniakiem złośliwym oraz szpiczakiem mnogim, zagrożonych przetoczeniem krwi wynikającym z ogólnego stanu pacjenta (np.: stanu układu krążenia, niedokrwistości występującej przed rozpoczęciem chemioterapii).

Produkt Eprex może być stosowany w celu uzyskania większej ilości krwi autologicznej u pacjentów zakwalifikowanych do programu przetoczeń autologicznych. W tym przypadku należy jednak uważnie rozważyć jego zastosowanie, z uwagi na doniesienia o ryzyku wystąpienia epizodów zakrzepowozatorowych. Leczenie należy stosować jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością [Hb 10-13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l) bez niedoboru żelaza], kiedy procedury oszczędzające krew są niedostępne lub niewystarczające i kiedy planowy duży zabieg chirurgiczny wymaga znacznej objętości krwi (nie mniej niż 4 jednostki krwi dla kobiet i nie mniej niż 5 jednostek dla mężczyzn).

Produkt Eprex może być stosowany w celu ograniczenia konieczności wykonywania allogenicznego przetoczenia krwi przed planowanymi poważnymi zabiegami ortopedycznymi u dorosłych pacjentów bez niedoboru żelaza, u których istnieje duże ryzyko wystąpienia powikłań w związku z przetoczeniem krwi. Stosowanie powinno ograniczać się do pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (tj. Hb 10-13 g/dl), dla których program przetoczenia autologicznego jest niedostępny i u których przewiduje się średnio nasiloną utratę krwi (900 do 1800 ml).

W postępowaniu okołoperacyjnym zawsze należy wdrożyć zasady prawidłowego gospodarowania krwią.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Podobnie jak w przypadku innych produktów przeznaczonych do wstrzykiwań, należy sprawdzić, czy roztwór nie zawiera widocznych zanieczyszczeń nierozpuszczalnych lub czy nie nastąpiła zmiana jego zabarwienia.

- a) Wstrzyknięcie dożylnie: lek należy podawać przez okres 1 do 5 minut, w zależności od dawki całkowitej.
U pacjentów poddanych hemodializie szybkie wstrzyknięcie odpowiedniej dawki leku w postaci bolusa można wykonać w trakcie dializy przez odpowiedni port żylny w przewodzie dializacyjnym. Możliwe jest też wstrzyknięcie preparatu pod koniec hemodializy do igły w przetocze, po czym należy wstrzyknąć 10 ml izotonicznego roztworu chlorku sodu, w celu przepłukania przewodu i uzyskania pewności, iż cała dawka przedostała się do krążenia.

U pacjentów, którzy reagują na podawanie leku objawami podobnymi do grypy, wskazane jest wolniejsze wykonywanie wstrzyknięć.

Produktu nie należy podawać we wlewie dożylnym, ani mieszać go z innymi preparatami.

- b) Wstrzyknięcie podskórne: nie należy podawać więcej niż 1 ml w jednym miejscu wstrzyknięcia. W przypadkach większych objętości, należy wykonać wstrzyknięcia w kilku miejscach.

Miejscem wstrzyknięcia są kończyny lub przednia ściana brzucha.

W tych sytuacjach, w których lekarz określa, że pacjent lub opiekun mogą bezpiecznie i skutecznie podawać produkt Eprex podskórnie, konieczne jest udzielenie informacji o tym jak

prawidłowo dawkować i podawać produkt. Patrz punkt 3 ulotki dla pacjenta: Jak stosować lek Eprex.

Leczenie objawowej niedokrwistości w przebiegu przewlekłej niewydolności nerek u pacjentów dorosłych i dzieci

W przypadku pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których obecny jest stały dostęp do żyły (pacjenci poddawani hemodializom), zaleca się podawanie leku drogą dożylną. Jeśli nie ma stałego dostępu do żyły (pacjenci nie poddawani jeszcze dializie i pacjenci, u których wykonuje się dializy otrzewnowe), produkt Eprex można podawać podskórnie.

Objawy oraz następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci oraz schorzeń towarzyszących; niezbędne jest przeprowadzenie oceny lekarskiej przebiegu klinicznego oraz stanu zdrowia pacjenta.

Produkt Eprex należy stosować w celu podwyższenia stężenia hemoglobiny nie więcej niż do poziomu 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać przyrostu stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w czasie czterech tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, należy odpowiednio skorygować dawkę leku.

Z powodu zróżnicowania pacjentów, niekiedy stwierdza się wartości stężenia hemoglobiny we krwi powyżej oraz poniżej docelowego poziomu. Zmienność zawartości hemoglobiny wymaga odpowiedniego dostosowywania podawanej dawki leku, z uwzględnieniem docelowego zakresu stężenia hemoglobiny od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). U dzieci zalecany zakres docelowy stężenia hemoglobiny wynosi od 9,5 g/dl do 11 g/dl (5,9 – 6,8 mmol/l).

Należy unikać przedłużonego utrzymywania poziomu hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jeżeli stężenie hemoglobiny przyrasta szybciej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu miesiąca lub jeżeli utrzymujące się stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę erytropoetyny alfa o 25%. Jeżeli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l) należy przerwać terapię, aż poziom hemoglobiny spadnie poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie kontynuować leczenie, podając dawkę o 25% niższą niż poprzednio.

Należy ściśle monitorować stan pacjentów, aby zapewnić stosowanie najniższej dopuszczanej dawki produktu Eprex umożliwiającej prawidłową kontrolę niedokrwistości i jej objawów.

Przed rozpoczęciem leczenia oraz w trakcie jego trwania należy okresowo kontrolować parametry gospodarki żelazem i jeśli to konieczne, uzupełnić jego niedobór. Ponadto, przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa należy wykluczyć inne przyczyny niedokrwistości, takie jak niedobór witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego. Brak pożądanej reakcji na leczenie epoetyną alfa powinien skłonić do poszukiwania przyczyn. Mogą nimi być: niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B₁₂, zatrucie glinem, współistniejące zakażenie, stan zapalny lub stan po urazie, utajona utrata krwi, hemoliza, zwłóknienie szpiku kostnego o różnej etiologii.

Pacjenci dorośli poddawani hemodializie

W przypadku pacjentów poddawanych hemodializie, u których obecny jest stały dostęp do żyły, wskazane jest podawanie leku drogą dożylną.

Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza leczenia wyrównawczego:

50 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu.

Jeśli zaistnieje konieczność dostosowania dawki, należy je przeprowadzać stopniowo, nie częściej niż co cztery tygodnie. Za każdym razem dawkę należy zwiększyć lub zmniejszyć o 25 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu.

Faza leczenia podtrzymującego:

Należy dostosować dawkę w celu utrzymania stężenia hemoglobiny w wymaganych granicach: stężenie Hb pomiędzy 10 i 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l).

Zalecana całkowita dawka tygodniowa wynosi od 75 do 300 j.m./kg mc.

Dostępne dane kliniczne wskazują, iż pacjenci u których początkowe stężenie hemoglobiny jest bardzo małe (< 6 g/dl, czyli < 3,75 mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci, u których początkowa niedokrwistość jest mniej nasilona (> 8 g/dl, czyli > 5 mmol/l).

Dzieci poddawane hemodializie:

Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza leczenia wyrównawczego:

50 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu, drogą dożylną. Jeśli zaistnieje konieczność dostosowania dawki, należy je przeprowadzać stopniowo, po 25 j.m./kg mc 3 razy w tygodniu, nie częściej niż co cztery tygodnie, aż do osiągnięcia pożądanej reakcji.

Faza leczenia podtrzymującego:

Należy dostosować dawkę w celu utrzymania stężenia hemoglobiny w wymaganych granicach: stężenie Hb pomiędzy 9,5 i 11 g/dl (5,9 – 6,8 mmol/l).

Ogólnie dzieci o masie ciała poniżej 30 kg wymagają większych dawek podtrzymujących niż dzieci o masie ciała powyżej 30 kg i dorośli. Na przykład dawki podtrzymujące stosowane w badaniach klinicznych po 6 miesiącach leczenia wynosiły jak podano poniżej:

Masa ciała (kg)	Dawka (j.m./kg mc. podawana 3 x w tygodniu)	
	Mediana	Przeciętna dawka podtrzymująca
< 10	100	75-150
10 – 30	75	60-150
> 30	33	30-100

Dostępne dane kliniczne wskazują, iż pacjenci u których początkowe stężenie hemoglobiny jest bardzo małe (< 6,8 g/dl, czyli < 4,25 mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci, u których początkowa niedokrwistość jest mniej nasilona (> 6,8 g/dl, czyli > 4,25 mmol/l).

Pacjenci dorośli z niewydolnością nerek nie poddawani jeszcze dializie:

Jeśli nie ma stałego dostępu do żyły, produkt Eprex można podawać podskórnie.

Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza leczenia wyrównawczego:

Dawka rozpoczynająca leczenie - 50 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu, może następnie w razie potrzeby być zwiększana o 25 j.m./kg (3 razy w tygodniu), aż do uzyskania wymaganego stężenia hemoglobiny (należy to przeprowadzić stopniowo, z zachowaniem co najmniej 4 tygodni odstępu pomiędzy kolejnymi zwiększeniami dawki).

Faza leczenia podtrzymującego:

Należy dostosować dawkę w celu utrzymania stężenia hemoglobiny w wymaganych granicach: stężenie

Hb pomiędzy 10 a 12 g/dl (6,2 – 7,5 mmol/l) (dawka podtrzymująca 17 – 33 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu).

Dawka maksymalna nie powinna przekraczać 200 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu.

Dorośli poddawani dializie otrzewnowej:

Jeśli nie ma stałego dostępu do żyły, produkt Eprex można podawać podskórnie.

Leczenie jest podzielone na dwa etapy:

Faza leczenia wyrównawczego:

Dawka początkowa wynosi 50 j.m./kg mc. 2 razy w tygodniu.

Faza leczenia podtrzymującego:

Należy dostosować dawkę w celu utrzymania stężenia hemoglobiny w wymaganych granicach: stężenie

Hb pomiędzy 10 a 12 g/dl (6,2 – 7,5 mmol/l) (dawka podtrzymująca 25 – 50 j.m./kg mc. 2 razy w tygodniu, w dwóch równych wstrzyknięciach).

Leczenie pacjentów z niedokrwistością indukowaną chemioterapią:

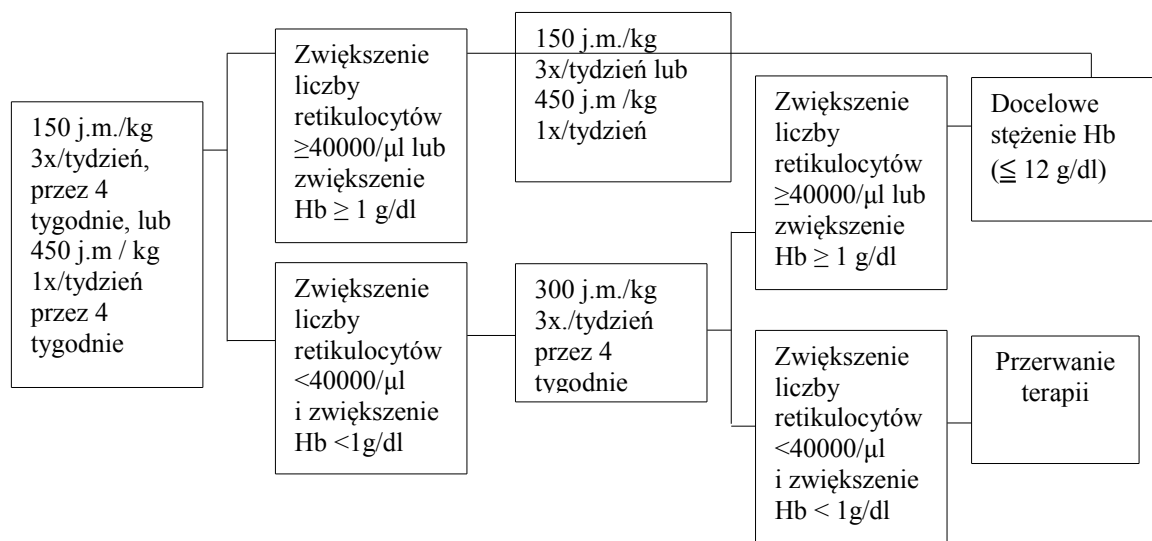
U pacjentów z niedokrwistością Eprex należy podawać podskórnie [np.: przy stężeniu hemoglobiny $\leq$ 10g/dl (6.2 mmol/l)]. Objawy niedokrwistości i następstwa mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz istniejących innych schorzeń; konieczna jest ocena lekarska każdego pacjenta, jego stanu klinicznego i przebiegu choroby.

Z powodu zróżnicowania pacjentów, niekiedy stwierdza się wartości stężenia hemoglobiny we krwi powyżej oraz poniżej docelowego poziomu. Zmienność stężenia hemoglobiny wymaga odpowiedniego dostosowywania podawanej dawki leku, z uwzględnieniem docelowego zakresu stężenia hemoglobiny od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl(7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymującego się poziomu hemoglobiny ponad 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej opisano wskazówki dotyczące dostosowywania dawki, gdy wartości hemoglobiny przekraczają 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Leczenie epoetyną alfa powinno być kontynuowane przez miesiąc po zakończeniu chemioterapii.

Początkowa dawka wynosi 150 j.m./kg mc. podskórnie, 3 razy na tydzień. Alternatywnie, produkt Eprex, może być podawany w początkowej dawce podskórnej wynoszącej 450 j.m./kg mc. jeden raz w tygodniu. Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny zwiększy się co najmniej o 1 g/dl (0,62 mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o co najmniej 40 000 komórek/ μ l powyżej wartości

początkowej, dawkę należy pozostawić na poziomie 150 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu lub 450 j.m./kg mc. jeden raz w tygodniu. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększyło się o < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększyła się o $< 40\,000$ komórek/ μ l powyżej wartości początkowej, dawkę należy zwiększyć do 300 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu. Jeśli po dodatkowych 4 tygodniach leczenia dawką 300 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu stężenie hemoglobiny zwiększy się o co najmniej 1 g/dl ($\geq 0,62$ mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o co najmniej 40 000 komórek/ μ l, dawkę należy utrzymać na poziomie 300 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu. Jeżeli jednak stężenie hemoglobiny zwiększyło się o mniej niż 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l), a liczba retikulocytów zwiększyła się o mniej niż 40 000 komórek/ μ l powyżej wartości początkowych, pozytywna reakcja na leczenie jest mało prawdopodobna i należy przerwać podawanie leku. Zalecany schemat dawkowania przedstawiono w poniższym diagramie:



Pacjentów należy ściśle monitorować, aby zapewnić stosowanie najniższej dopuszczonej dawki środka stymulującego proces erytropoezy (ESA) umożliwiającej prawidłową kontrolę objawów niedokrwistości.

Dostosowywanie dawki aby utrzymać poziom hemoglobiny między 10g/dl – 12 g/dl:

Jeśli stężenie hemoglobiny ulega zwiększeniu o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc, lub jeżeli poziom hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l) należy zmniejszyć dawkę epoetyny alfa o około 25% - 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać terapię, aż do momentu zmniejszenia stężenia hemoglobiny poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), a następnie ponownie kontynuować leczenie epoetyną alfa w dawce o 25% mniejszej niż poprzednia.

Pacjenci dorośli przygotowujący do zabiegu chirurgicznego w programie autologicznego przetoczenia krwi:

Należy zastosować dożylną drogę podawania. W okresie pobierania krwi, epoetynę alfa należy podać po zakończeniu procedury pobrania krwi.

Pacjenci z łagodną niedokrwistością (hematokryt 33% - 39%), wymagający przygotowania zapasu co najmniej 4 jednostek krwi, powinni być leczeni epoetyną alfa w dawce 600 j.m./kg mc. 2 razy w tygodniu, przez 3 tygodnie poprzedzające zabieg chirurgiczny. Stosując ten schemat udaje się pobrać nie mniej niż 4 jednostki krwi od 81% pacjentów leczonych epoetyną alfa w porównaniu do 37% pacjentów, u których stosowano placebo. Terapia epoetyną alfa zmniejszała ryzyko konieczności podania krwi homologicznej o 50% w porównaniu do pacjentów nie otrzymujących epoetyny alfa.

Wszyscy pacjenci leczeni epoetyną alfa powinni otrzymywać odpowiednią suplementację żelaza przez cały okres trwania leczenia (np.: 200 mg żelaza na dobę, doustnie). Podawanie żelaza należy rozpocząć tak wcześnie jak tylko to możliwe, nawet kilka tygodni przed zapoczątkowaniem programu transfuzji autologicznych, w celu uzyskania dużego zapasu żelaza przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa.

Pacjenci dorośli, u których planowany jest duży zabieg ortopedyczny:

Należy zastosować podskórną drogę podawania.

Zaleca się podawanie 600 j.m./kg mc. epoetyny alfa jeden raz w tygodniu, przez trzy tygodnie (dzień: 21., 14., 7.) przed zabiegiem oraz w dniu operacji chirurgicznej. W przypadkach, w których ze względów medycznych istnieje konieczność skrócenia okresu przed zabiegiem do mniej niż trzech tygodni, należy podawać epoetynę alfa w dawce 300 j.m./kg mc. na dobę przez 10 kolejnych dni przed zabiegiem, w dniu zabiegu, a następnie przez cztery kolejne dni zaraz po operacji. Jeśli w czasie wykonywania badań hematologicznych w okresie przed zabiegiem stwierdzi się stężenie hemoglobiny 15 g/dl lub powyżej, podawanie epoetyny alfa należy przerwać i nie podawać kolejnych dawek.

Należy dołożyć starań, by na początku leczenia nie występował u pacjentów niedobór żelaza. Wszyscy pacjenci leczeni epoetyną alfa powinni otrzymywać odpowiednią suplementację żelaza (np.: 200 mg żelaza na dobę, doustnie) w okresie podawania epoetyny alfa. Jeśli jest to możliwe, podawanie żelaza należy wdrożyć przed rozpoczęciem terapii epoetyną alfa, tak, aby osiągnąć odpowiedni zapas.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Pacjentom, u których w wyniku leczenia jakimkolwiek preparatem erytropoetyny rozwinęła się wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (PRCA), nie należy podawać produktu Eprex, ani jakiegokolwiek innego preparatu erytropoetyny (patrz punkt 4.4 - wybiórcza aplazja czerwonych krwinek).

Nie poddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

U osób leczonych epoetyną alfa należy przestrzegać wszystkich przeciwwskazań, dotyczących pacjentów uczestniczących w procedurach przedoperacyjnych autologicznych przetoczeń krwi.

Stosowanie epoetyny alfa u pacjentów przygotowywanych do dużych planowych operacji ortopedycznych i nie uczestniczących w procedurze autologicznych przetoczeń krwi jest przeciwwskazane w przypadku ciężkich chorób naczyń wieńcowych, tętnic obwodowych, szyjnych, mózgowych, w tym u pacjentów po świeżo przeżytym zawale mięśnia sercowego lub udarze mózgu.

Produktu nie należy podawać pacjentom operowanym, którzy z jakiegokolwiek przyczyny nie mogą być poddani odpowiedniej profilaktyce przeciwzakrzepowej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

U wszystkich pacjentów otrzymujących epoetynę alfa należy dokładnie kontrolować i w miarę potrzeby wyrównywać ciśnienie tętnicze krwi. Epoetynę alfa należy stosować ostrożnie w przypadku nieleczzonego, leczonego nieodpowiednio lub opornego na leczenie nadciśnienia tętniczego. Konieczne może być zastosowanie dodatkowej terapii lub zwiększenie dawki stosowanego leku przeciwnadciśnieniowego. Jeśli wyrównanie ciśnienia krwi nie jest możliwe, stosowanie epoetyny alfa należy przerwać.

Epoetynę alfa należy również stosować ostrożnie u pacjentów z padaczką i przewlekłą niewydolnością wątroby.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i pacjentów z chorobami nowotworowymi, przyjmujących preparaty erytropoetyny alfa, należy oznaczać stężenie hemoglobiny w regularnych odstępach czasu, do uzyskania stabilnego poziomu, a następnie pomiary należy wykonywać okresowo.

U wszystkich pacjentów należy ściśle monitorować stężenie hemoglobiny z powodu potencjalnie podwyższonego ryzyka epizodów zakrzepowo-zatorowych oraz powikłań śmiertelnych, jeżeli pacjenci leczeni są przy stężeniach hemoglobiny wyższych niż określone we wskazaniach.

W czasie leczenia epoetyną alfa wystąpić może umiarkowane, zależne od dawki zwiększenie liczby płytek krwi, mieszczące się w zakresie wartości prawidłowych. Liczba płytek wraca do wartości początkowych w czasie dalszego leczenia. Ponadto opisywano przypadki zwiększonej liczby płytek krwi. Zaleca się regularne monitorowanie liczby płytek krwi w czasie pierwszych 8 tygodni leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa należy rozpoznać i leczyć wszystkie inne przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, hemoliza, utrata krwi, niedobór witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego). W większości przypadków zwiększeniu objętości masy krwinek czerwonych towarzyszy zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy. W celu uzyskania optymalnego efektu leczenia epoetyną alfa należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza.

- pacjentom z przewlekłą niewydolnością nerek, u których stężenie ferrytyny w osoczu jest mniejsze niż 100 ng/ml, zaleca się podawanie doustnie 200 - 300 mg żelaza na dobę (100 - 200 mg na dobę u dzieci),
- wszystkim pacjentom z nowotworami, u których stopień wysycenia transferyny wynosi poniżej 20% zaleca się podawanie doustnie 200 - 300 mg żelaza na dobę.

Także u pacjentów z nowotworem złośliwym, przy podejmowaniu decyzji o zwiększeniu dawki epoetyny alfa należy wziąć pod uwagę wszystkie wyżej wymienione czynniki mogące wywoływać niedokrwistość.

U pacjentów leczonych epoetyną alfa bardzo rzadko rozwijała się porfiria, lub ulegała zaostrzeniu już istniejąca. Epoetynę alfa należy stosować z ostrożnością u pacjentów z porfirią.

W celu poprawy możliwości identyfikacji leków z grupy ESA, należy w dokumentacji pacjenta odnotować w odpowiedni sposób nazwę handlową zaleconego produktu. Przesztawianie pacjenta z jednego leku z grupy ESA na inny należy wykonywać wyłącznie pod właściwym nadzorem.

Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek

Po kilku miesiącach lub latach leczenia epoetyną w postaci iniekcji podskórnych, zgłaszano występowanie wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA), w większości u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Stwierdzano również przypadki u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem i rybawiryną, gdy stosowano w skojarzeniu leki z grupy ESA. Eprex nie jest wskazany w leczeniu niedokrwistości z towarzyszącym wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

U pacjentów, u których nagle nastąpił brak skuteczności działania określony na podstawie zmniejszenia stężenia hemoglobiny (o 1 do 2 g/dl miesięcznie) z jednoczesnym zwiększeniem zapotrzebowania na transfuzje krwi, należy oznaczyć liczbę retikulocytów i poszukiwać typowych

przyczyn braku reakcji (np.: niedoborów żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B₁₂, zatrucia glinem, infekcji lub stanu zapalnego, utraty krwi i hemolizy).

W przypadku paradoksalnego zmniejszenia się stężenia hemoglobiny i rozwinięcia się ciężkiej niedokrwistości z małą liczbą retikulocytów należy odstawić leczenie produktem Eprex i wykonać testy na przeciwciała skierowane przeciwko erytropoetynie. Należy również rozważyć badanie szpiku kostnego pod względem rozwoju PRCA.

Nie należy podawać żadnych innych leków z grupy ESA ze względu na ryzyko reakcji krzyżowej.

Leczenie objawowej niedokrwistości u pacjentów dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek.

W celu zminimalizowania ryzyka nasilenia nadciśnienia u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, szybkość zwiększania stężenia hemoglobiny powinna wynosić około 1 g/dl (0,62 mmol/l) na miesiąc leczenia i nie powinna przekraczać 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, utrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekraczać górnej granicy stężenia docelowego hemoglobiny we krwi, zgodnie z zaleceniami podanymi w rozdziale 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu oraz poważnych powikłań i incydentów sercowo-naczyniowych, gdy leki z grupy ESA podawano do uzyskania stężenia hemoglobiny wyższego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano znaczących korzyści wynikających ze stosowania erytropoetyny, gdy stężenie hemoglobiny zwiększało się ponad konieczne do opanowania objawów niedokrwistości oraz uniknięcia przetaczania krwi.

Pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek przyjmujących produkt Eprex w iniekcjach podskórnych należy regularnie monitorować w kierunku pojawienia się utraty skuteczności działania określonej jako brak lub osłabienie odpowiedzi na leczenie produktem Eprex u pacjentów, którzy wcześniej reagowali na leczenie. Zjawisko to cechuje się utrzymującym się zmniejszeniem stężenia hemoglobiny pomimo zwiększenia dawek produktu Eprex.

U pacjentów poddawanych hemodializie dochodziło do zakrzepicy w obrębie przetoki tętniczo-żylniej, w szczególności u osób z tendencją do spadków ciśnienia tętniczego oraz z komplikacjami przetok tętniczo-żylnych (np.: zwężenia, tętniaki itp.). W tej grupie pacjentów zalecana jest wczesna rewizja przetoki i prowadzenie profilaktyki zakrzepowo-zatorowej, podając na przykład preparaty kwasu acetylosalicylowego.

W pojedynczych przypadkach obserwowano podwyższone stężenie potasu w osoczu krwi, chociaż nie odnotowano ciężkich przypadków. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy również kontrolować stężenie elektrolitów w surowicy krwi. Jeśli stwierdzi się zwiększone (lub wzrastające) stężenia potasu, należy wraz właściwym leczeniem hiperkaliemii rozważyć przerwanie podawania epoetyny alfa, dopóki stężenie potasu w osoczu nie powróci do wartości prawidłowych.

Ponieważ w trakcie leczenia epoetyną alfa u pacjentów poddawanych hemodializie następuje zwiększenie objętości masy czerwonych krwinek, często konieczne jest zwiększenie dawki heparyny. W przypadku niedostatecznej podaży heparyny może dojść do niedrożności systemu dializacyjnego.

Z dostępnych informacji wynika, że wyrównywanie niedokrwistości za pomocą epoetyny alfa u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek nie poddawanych dotychczas dializoterapii nie zwiększa tempa narastania niewydolności nerek.

Leczenie pacjentów z niedokrwistością indukowaną chemioterapią

Epoetyny są czynnikami wzrostu, których podstawowe działanie polega na pobudzaniu wytwarzania erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą występować na powierzchni błony komórkowej wielu komórek nowotworowych. Jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu, istnieje ryzyko, że epoetyna może pobudzać rozwój zmian nowotworowych. W kilkunastu kontrolowanych badaniach nie wykazano, że epoetyna może prowadzić do poprawy całkowitego wskaźnika przeżywalności lub zmniejszenia ryzyka progresji zmian nowotworowych u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej.

W kontrolowanych badaniach klinicznych dotyczących stosowania produktu Eprex i innych leków z grupy ESA wykazano:

- zmniejszenie miejscowej kontroli u pacjentów z zaawansowaną postacią nowotworów głowy i szyi, otrzymujących radioterapię w trakcie podawania produktu do uzyskania docelowego poziomu hemoglobiny powyżej 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- zmniejszenie współczynnika całkowitej przeżywalności i zwiększenie wskaźnika zgonów, kojarzone z postępem choroby zasadniczej w 4. miesiącu, u pacjentów chorych na raka piersi w stadium przerzutów, leczonych chemioterapią, w trakcie podawania leku do uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny między 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- podwyższenie ryzyka zgonu w trakcie podawania leku do uzyskania docelowego poziomu hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z aktywną postacią choroby nowotworowej, którzy nie są leczeni ani chemio- ani radioterapią. Leki z grupy ESA nie są wskazane do stosowania w tej grupie pacjentów.

Ze względu na powyższe, w pewnych sytuacjach klinicznych jako leczenie niedokrwistości u pacjentów chorych na raka zalecana jest transfuzja krwi.

Decyzję o podaniu rekombinowanej erytropoetyny należy opierać na ocenie korzyści i ryzyka dla danego pacjenta, z uwzględnieniem specyficznej sytuacji klinicznej.

Czynniki, które należy brać pod uwagę w trakcie oceny, powinny obejmować: rodzaj nowotworu i jego zaawansowanie, stopień niedokrwistości, oczekiwaną długość życia, środowisko w którym leczony jest pacjent i preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1)

U pacjentów z nowotworem złośliwym poddawanych chemioterapii, w trakcie oceny, czy właściwe będzie leczenie epoetyną alfa, należy uwzględnić 2 – 3-tygodniowe opóźnienie pomiędzy podaniem ESA, a indukowanym erytropoetyną zwiększeniem liczby krwinek czerwonych (dotyczy to pacjentów, u których może wystąpić konieczność przetoczenia krwi).

Ponieważ u pacjentów z nowotworami złośliwymi, otrzymujących ESA, obserwuje się zwiększenie częstości występowania naczyniowych zdarzeń zakrzepowych (ang. TVE – *thrombotic vascular events*) (patrz punkt 4.8), należy dokładnie rozważyć stosunek ryzyka do korzyści związanych z leczeniem epoetyną alfa. Dotyczy to szczególnie pacjentów z nowotworami złośliwymi ze zwiększonym zagrożeniem wystąpienia naczyniowych zdarzeń zakrzepowych, takich jak pacjenci otyli oraz pacjenci ze stwierdzonymi w wywiadzie TVE (np.: zakrzepica żył głębokich lub zator tętnicy płucnej). Badanie (BEST) przeprowadzone w grupie kobiet chorych na raka piersi w stadium przerzutów zaplanowano w celu określenia, czy leczenie erytropoetyną alfa przedłużone poza stadium wyrównania niedokrwistości może poprawić ostateczne wyniki leczenia. W badaniu tym stwierdzono większą częstość występowania śmiertelnych powikłań zakrzepowo-zatorowych w grupie pacjentek otrzymujących erytropoetynę alfa niż w grupie przyjmującej placebo.

Pacjenci przygotowujący do zabiegu chirurgicznego w programie autologicznego przetoczenia krwi

Należy uwzględnić wszystkie specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności związane z procedurami przedoperacyjnymi autologicznymi przetoczeń krwi, szczególnie z przetoczeniami uzupełniającymi ubytek krwi.

Pacjenci, u których planowany jest duży zabieg ortopedyczny

U pacjentów, u których planowane jest przeprowadzenie dużych zabiegów ortopedycznych, przed rozpoczęciem terapii epoetyną alfa należy ustalić przyczyny niedokrwistości i jeśli jest to możliwe, podjąć odpowiednie leczenie. W tej populacji pacjentów może istnieć ryzyko wystąpienia powikłań zakrzepowych, należy zatem dokładnie rozważyć stosunek takiego ryzyka do korzyści, które można uzyskać z leczenia zastosowanego w tej grupie pacjentów.

Pacjenci, u których planuje się przeprowadzenie dużego zabiegu ortopedycznego, powinni zostać poddani odpowiedniej profilaktyce przeciwzakrzepowej, ponieważ po zabiegu chirurgicznym wystąpić mogą naczyniowe powikłania zakrzepowe, szczególnie u pacjentów obciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego. Ponadto, szczególną ostrożność należy zachować przy podawaniu preparatu pacjentom ze skłonnością do powstania zakrzepicy żył głębokich. Także u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny >13 g/dl, podczas leczenia epoetyną alfa nie można wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia po zabiegu zdarzeń zakrzepowych i innych zdarzeń naczyniowych. Z tego względu, gdy stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl, nie należy podawać produktu.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak jest doniesień potwierdzających wpływ epoetyny alfa na metabolizm innych leków. Jednak, ponieważ cyklosporyna A wiązana jest przez erytrocyty, istnieje możliwość interakcji z tym lekiem. Dlatego też, jeśli epoetyna alfa stosowana jest równocześnie z cyklosporyną, należy monitorować stężenie cyklosporyny we krwi pacjenta i dostosowywać jej dawki odpowiednio do zwiększających się wartości hematokrytu.

Nie stwierdzono interakcji pomiędzy epoetyną alfa a G-CSF (czynnik pobudzający wzrost kolonii granulocytów) lub GM-CSF (czynnik pobudzający wzrost kolonii granulocytów i makrofagów), dotyczących różnicowania komórek krwi, czy też proliferacji *in vitro* komórek z próbek tkanek nowotworowych pobranych w czasie biopsji.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania epoetyny alfa u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

W związku z tym:

- u pacjentek z przewlekłą niewydolnością nerek epoetynę alfa można stosować w okresie ciąży jedynie wtedy, kiedy potencjalne korzyści związane z podawaniem leku przeważają nad ryzykiem dla płodu.
- nie zaleca się stosowania epoetyny alfa u kobiet w ciąży lub karmiących piersią, przygotowywanych do zabiegu przetoczenia krwi autologicznej.

Nie wiadomo, czy egzogenna alfa – epoetyna przenika do mleka ludzkiego. Alfa epoetyna powinna być ostrożnie stosowana przez matki karmiące piersią. Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu Eprex biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Eprex nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Ogólne

U pacjentów z chorobami nowotworowymi i z przewlekłą niewydolnością nerek najczęstszym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia erytropoetyną jest zależne od dawki zwiększenie ciśnienia tętniczego lub zaostrzenie istniejącego nadciśnienia tętniczego. Należy systematycznie mierzyć ciśnienie tętnicze, zwłaszcza w początkowym okresie terapii (patrz punkt 4.4). Do innych działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych erytropoetyny alfa należy zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, napady padaczkowe, biegunka, nudności, bóle głowy, objawy grypopodobne, gorączka, wysypka i wymioty. Objawy grypopodobne, obejmujące bóle głowy, bóle stawowe, bóle mięśni i gorączkę mogą występować zwłaszcza w początkowej fazie leczenia. Częstość może zależeć od wskazań (patrz tabela poniżej).

Ciężkie działania niepożądane obejmują zakrzepy żyłne i tętnicze oraz zatorowość (w tym przypadki śmiertelne), takie jak zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, zakrzepy układu tętniczego (w tym zawał i niedokrwienie mięśnia serca), zakrzepicę naczyń siatkówki i zakrzepicę przetoki naczyniowej (oraz wyposażenia stosowanego podczas dializ). Ponadto w badaniach klinicznych erytropoetyny alfa opisywano epizody sercowo-naczyniowe (w tym udary niedokrwienne mózgu i krwawienia śródmózgowe) oraz przemijające ataki niedokrwienne (TIA).

Opisywano przypadki tętniaków.

Opisywano reakcje nadwrażliwości, w tym przypadki wysypki, pokrzywki, reakcji anafilaktycznych oraz obrzęku naczynioruchowego.

U pacjentów z poprzednio prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym, w trakcie leczenia erytropoetyną alfa występowały również przełomy nadciśnieniowe z encefalopatią oraz napadami padaczkowymi, wymagające bezpośredniego nadzoru lekarskiego i intensywnej opieki medycznej. Szczególną uwagę należy zwracać na nagłe napady migrenopodobnych bólów głowy, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

Aplazja linii erytrocytów o tle autoimmunologicznym opisywana była bardzo rzadko u $<1/10\,000$ pacjentów w ciągu roku, po trwającej od kilku miesięcy do kilku lat terapii produktem Eprex (patrz punkt 4.4).

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Eprex oceniano w grupie 142 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i 765 pacjentów z chorobą nowotworową, biorących udział w klinicznych badaniach rejestracyjnych, kontrolowanych placebo, z podwójnie ślepą próbą. Poniżej przedstawiono działania niepożądane leków zgłaszane u $\geq 0,2\%$ pacjentów w tych badaniach produktu Eprex, w dodatkowych badaniach klinicznych oraz na podstawie obserwacji po wprowadzeniu do obrotu, uporządkowane zgodnie z klasyfikacją układów-narządów i częstością, wg.MedDRA.

Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $<1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$); bardzo rzadko ($<1/10\,000$). Częstość określono jako nieznaną, jeżeli działania niepożądane leku nie zostały opisane w kontrolowanym placebo, klinicznym badaniu rejestracyjnym z podwójnie ślepą próbą lub jeżeli na podstawie innych dostępnych danych nie można oszacować częstotliwości występowania.

W obrębie każdej grupy częstość występowania, działania niepożądane produktu przedstawiono zgodnie z malejącym znaczeniem.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Zwiększenie liczby płytek krwi (pacjenci chorzy na raka)
	Częstość nieznana	Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek szpiku, spowodowana przeciwciałami przeciw erytropoetine ¹ Trombocytemia (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Reakcje anafilaktyczne Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Bóle głowy (chorzy na raka)
	Często	Napady padaczkowe (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Bóle głowy (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Niezbyt często	Krwawienia śródmózgowe ² Napady padaczkowe (chorzy na raka)
	Częstość nieznana	Incydenty naczyniowo-mózgowe ² Encefalopatia nadciśnieniowa Przemijające napady niedokrwienne mózgu (TIA)
Zaburzenia oka	Częstość nieznana	Zakrzepica naczyń siatkówki
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zakrzepica żył głębokich ² (pacjenci chorzy na raka) Nadciśnienie tętnicze
	Częstość nieznana	Zakrzepica żył głębokich ² (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Zakrzepica tętnicza Przełom nadciśnieniowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Zatorowość płucna ² (chorzy na raka)
	Częstość nieznana	Zatorowość płucna ² (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Biegunka (chorzy na raka) Wymioty
	Niezbyt często	Biegunka (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wysypka
	Częstość nieznana	Obrzęk naczynioruchowy Pokrzywka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle stawowe (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Bóle stawowe (pacjenci chorzy na raka)
	Niezbyt często	Bóle mięśni (pacjenci chorzy na raka)
	Częstość nieznana	Bóle mięśni (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	Częstość nieznana	Porfiria
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka (pacjenci chorzy na raka) Objawy grypopodobne (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Objawy grypopodobne (pacjenci chorzy na raka)
	Częstość nieznana	Brak skuteczności leku Obrzęki obwodowe Gorączka (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Odczyny w miejscu iniekcji
Badania diagnostyczne	Częstość nieznana	Obecność przeciwciał przeciw erytropoetynie ¹
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zakrzepica w obrębie przetoki naczyniowej, w tym w wyposażeniu do dializy (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)

¹Nie można oszacować częstości na podstawie danych z badań klinicznych.

²W tym przypadki zgonu.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stężenie hemoglobiny powyżej 12 g/dl może wiązać się z wyższym ryzykiem incydentów sercowo-naczyniowych, ze zgonem włącznie (patrz punkt 4.4).

U pacjentów leczonych hemodializą występowała zakrzepica przetoki naczyniowej, w szczególności w grupie z tendencją do spadków ciśnienia tętniczego lub u których dochodziło do powikłań dotyczących przetoki naczyniowej (np.: zwężenie, tętniaki itp.) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci chorzy na raka

U pacjentów chorych na raka, otrzymujących leki z grupy ESA, w tym erytropoetynę alfa, opisywano podwyższone ryzyko zakrzepicy (patrz punkt 4.4).

Pacjenci ze wskazaniami do leczenia chirurgicznego

U większości pacjentów objętych badaniami klinicznymi, zakwalifikowanych w trybie planowym do dużych zabiegów chirurgicznych lub ortopedycznych, z wyjściowym stężeniem hemoglobiny między 10 a 13 g/dl, częstość powikłań zakrzepowo-zatorowych (najczęściej zakrzepowe zapalenie żył głębokich) była zbliżona w grupach otrzymujących różne dawki erytropoetyny alfa i placebo, jednak doświadczenie kliniczne jest ograniczone.

Ponadto u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny >13 g/dl, nie można wykluczyć, że leczenie erytropoetyną alfa może wiązać się z podwyższonym ryzykiem pooperacyjnych powikłań zakrzepowo-zatorowych.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny erytropoetyny alfa jest bardzo szeroki. Mimo to przedawkowanie erytropoetyny alfa może powodować nasilenie działania farmakologicznego tego hormonu. W razie wystąpienia zbyt dużego stężenia hemoglobiny można wykonać flebotomię. W razie konieczności należy zastosować dodatkowe leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciw niedokrwistości; erytropoetyna; kod ATC: B03XAO1.

Erytropoetyna jest glikoproteiną, która jako czynnik pobudzający mitozę i hormon różnicujący komórki stymuluje wytwarzanie erytrocytów z prekursorów pochodzących z komórek macierzystych.

Całkowita masa cząsteczkowa erytropoetyny wynosi około 32 000 - 40 000 Da. Białkowy fragment cząsteczki stanowi 58% i składa się ze 165 aminokwasów. Do części białkowej przyłączone są cztery łańcuchy węglowodanowe: trzy poprzez wiązanie N-glikozydowe, jeden poprzez wiązanie O-glikozydowe. Erytropoetyna alfa otrzymywana metodą inżynierii genetycznej jest glikozylowana i jest identyczna pod względem sekwencji aminokwasów oraz składu węglowodanów z erytropoetyną wyizolowaną z moczu pacjentów z niedokrwistością.

Epoetyna alfa cechuje się najwyższą czystością, możliwą do uzyskania na obecnym etapie rozwoju technologii. W szczególności, przy stężeniach substancji czynnej stosowanych u ludzi nie są wykrywalne pozostałości linii komórkowych użytych do produkcji.

Skuteczność biologiczną epoetyny alfa potwierdzono *in vivo* w różnych modelach zwierzęcych (szczury zdrowe i szczury z niedokrwistością oraz myszy z polycytemią). Po podaniu epoetyny alfa zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny, liczba retikulocytów, jak również szybkość wbudowywania izotopu ⁵⁹Fe.

Po inkubacji z epoetyną alfa stwierdzono *in vitro* (w hodowli komórek śledziony myszy) nasilenie wbudowywania ³H-tymidyny do erytroidalnych jądrzastych komórek śledziony.

Dzięki zastosowaniu hodowli ludzkich komórek szpiku można było wykazać, iż epoetyna alfa pobudza erytropoezę specyficznie i nie wpływa na leukopoezę. Nie wykazano cytotoksycznego działania epoetyny alfa na komórki szpiku kostnego.

721 pacjentów z nowotworami złośliwymi poddawanych chemioterapii z wyłączeniem preparatów platyny uczestniczyło w trzech kontrolowanych placebo badaniach klinicznych: 389 pacjentów z nowotworami złośliwymi krwi (221 ze szpiczakiem mnogim, 144 z chłoniakami nieziarniczymi i 24 z

innymi typami nowotworów złośliwych krwi) oraz 332 pacjentów z guzami litymi (172 z nowotworami piersi, 64 z nowotworami kobiecych narządów płciowych, 23 z nowotworami płuc, 22 z rakiem stercza, 21 z nowotworami przewodu pokarmowego i 30 z innymi typami nowotworów złośliwych). W dwóch szeroko zakrojonych, otwartych badaniach uczestniczyło 2697 pacjentów z nowotworami złośliwymi, poddawanych chemioterapii z wyłączeniem preparatów platyny: 1895 z guzami litymi (683 z nowotworami piersi, 260 z nowotworami płuc, 174 z nowotworami kobiecych narządów płciowych, 300 z nowotworami przewodu pokarmowego i 478 z innymi rodzajami nowotworów złośliwych) oraz 802 z nowotworami złośliwymi krwi.

W prospektywnym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą, uczestniczyło 375 pacjentów z niedokrwistością, z różnymi nowotworami niewywodzącymi się ze szpiku kostnego, którzy poddawani byli chemioterapii z wyłączeniem preparatów platyny. W badaniu tym stwierdzono znamienne zmniejszenie nasilenia następstw niedokrwistości (np.: uczucia zmęczenia, osłabienia energii i aktywności), mierzonych instrumentalnie oraz przy użyciu następujących rodzajów skali: ogólna skala oceny czynnościowej u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu leczenia raka (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia general scale*, FACT-An), skala zmęczenia FACT-An oraz analogowa liniowa skala raka (ang. *Cancer Linear Analogue Scale*, CLAS). W dwóch innych randomizowanych, kontrolowanych placebo badaniach z mniejszą liczbą uczestników, nie wykazano znamiennej poprawy parametrów jakości życia w skali EORTC-QLQ-C30 ani w skali CLAS.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który pobudza przede wszystkim powstawanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetynowe mogą znajdować się na powierzchni komórek różnych typów nowotworów.

Przeżywalność oraz progresję zmian nowotworowych oceniano w pięciu dużych, kontrolowanych badaniach, obejmujących ogółem 2833 pacjentów. Cztery badania były kontrolowane placebo, z podwójnie ślepą próbą, a jedno badanie było otwarte. Do badań włączano pacjentów, którzy albo byli w trakcie chemioterapii (dwa badania) lub pacjentów, u których stosowanie leków z grupy ESA nie było wskazane: niedokrwistość u pacjentów ze złośliwą chorobą nowotworową nieleczonych chemioterapią oraz pacjenci z nowotworami złośliwymi głowy i szyi w trakcie radioterapii. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło >13 g/dl; w pozostałych trzech badaniach między 12 a 14 g/dl. W otwartym badaniu nie wykazano różnicy we wskaźniku całkowitej przeżywalności między pacjentami leczonymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką, a grupą kontrolną. W czterech badaniach kontrolowanych placebo, wskaźnik zagrożenia dla całkowitej przeżywalności mieścił się między 1,25 a 2,47 na korzyść grup kontrolnych. W badaniach tych wykazano stale utrzymujące się, trudne do wyjaśnienia, statystycznie istotne podwyższone wartości wskaźnika śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością, z różnymi postaciami częstych złośliwych chorób nowotworowych, u których stosowano rekombinowaną erytropoetynę ludzką, w porównaniu do grup kontrolnych. Różnic we wskaźnikach przeżywalności pomiędzy grupami w tych badaniach nie można w sposób zadowalający wyjaśnić różnicami w częstości występowania powikłań zakrzepowo-zatorowych między grupami, w których stosowano rekombinowaną ludzką erytropoetynę i pacjentami z grup kontrolnych.

Dokonano również systematycznego przeglądu, obejmującego więcej niż 9000 pacjentów ze złośliwą chorobą nowotworową, biorących udział w 57 badaniach klinicznych. Metaanaliza danych dotyczących wskaźnika całkowitej przeżywalności wykazała szacunkowy wskaźnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grup kontrolnych (95% CI: 0,99, 1,18; 42 badania i 8167 pacjentów). U pacjentów leczonych rekombinowaną, ludzką erytropoetyną obserwowano podwyższenie względnego ryzyka powikłań zakrzepowych (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 badań i 6769 pacjentów). Istnieje podwyższone ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentów ze złośliwą chorobą nowotworową, leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną i nie można wykluczyć szkodliwego wpływu na wskaźniki przeżywalności. Niejasne jest w jakim stopniu te wyniki odnoszą się do stosowania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny u leczonych chemioterapią pacjentów ze złośliwą

chorobą nowotworową, w celu uzyskania poziomu hemoglobiny poniżej 13 g/dl, ponieważ włączono niewielką liczbę takich przypadków pacjentów do danych poddawanych analizie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Droga dożylna

Po wielokrotnym dożylnym podaniu epoetyny alfa zdrowym ochotnikom wykazano, że jej okres półtrwania wynosi około 4 godzin. U pacjentów z niewydolnością nerek jest on nieco przedłużony i wynosi około 5 godzin. U dzieci okres półtrwania wynosi 6 godzin.

Droga podskórna

Stężenie epoetyny alfa w osoczu krwi jest znacznie niższe po wstrzyknięciach podskórnych, niż po podaniu dożylnym. Stężenie narasta wolno i osiąga maksimum pomiędzy 12. a 18. godziną od podania leku. Stężenie maksymalne jest zawsze niższe niż po podaniu dożylnym (około 1/20 wartości).

Nie obserwuje się kumulacji leku. Stężenia pozostają takie same, bez względu na to, czy oznaczane są po 24 godzinach od pierwszego wstrzyknięcia, czy po 24 godzinach od ostatniego wstrzyknięcia.

Trudno jest określić okres półtrwania po podskórnym podaniu preparatu, szacuje się, że wynosi on około 24 godzin.

Biodostępność epoetyny alfa po podaniu podskórnym jest znacznie niższa niż po podaniu dożylnym: stanowi około 20% biodostępności po podaniu dożylnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W niektórych badaniach toksykologicznych, przeprowadzonych na szczurach i psach, lecz nie na małpach, podawanie epoetyny alfa związane było z wystąpieniem subklinicznych objawów zwłóknienia szpiku kostnego. Zwłóknienie szpiku kostnego jest znanym powikłaniem przewlekłej niewydolności nerek u ludzi i może być związane z wtórną nadczynnością przytarczyc lub innymi nieznanymi czynnikami. Częstość występowania zwłóknienia szpiku u uczestniczących w badaniu klinicznym pacjentów poddawanych hemodializie, leczonych epoetyną alfa przez okres 3 lat, nie była większa niż w odpowiedniej grupie kontrolnej poddawanych dializie pacjentów nie leczonych epoetyną alfa.

W badaniach na zwierzętach wykazano, że epoetyna alfa, podawana w dawkach tygodniowych przekraczających około 20-krotnie dawki tygodniowe zalecane u ludzi, powoduje obniżenie masy ciała płodów, opóźnia proces kostnienia i zwiększa śmiertelność płodów. Zaburzenia te uznane zostały za zmiany wtórne do zmniejszenia przyrostu masy ciała matek.

Nie wykazano działania mutagennego epoetyny alfa w testach z zastosowaniem hodowli komórek bakterii i ssaków, ani *in vivo* w teście mikrojądrowym u myszy.

Nie prowadzono długookresowych badań rakotwórczości. Dane literaturowe na temat roli erytropoetyny w proliferacji komórek nowotworowych są sprzeczne. Doniesienia te oparte są na wynikach badań *in vitro* z zastosowaniem próbek nowotworów ludzkich, lecz ich znaczenie kliniczne nie jest pewne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Polisorbat 80
Glicyna
Woda do wstrzykiwań
Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Disodu fosforan dwuwodny
Sodu chlorek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C). Produkt powinien być przechowywany dokładnie w tym zakresie temperatur aż do chwili podania pacjentowi. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, chronić od światła.

Nie zamrażać, nie wstrząsać.

W celu zastosowania w warunkach ambulatoryjnych, pacjent może wyjąć produkt Eprex z lodówki i przechowywać go jednorazowo w temperaturze nieprzekraczającej 25°C, nie dłużej niż przez 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka-strzykawka z borokrzemianowego szkła typu I, z tłokiem gumowym powleczonym teflonem, igłą 27 GA x ½ IN ze stali nierdzewnej i polistyrenowym tłoczkiem, które nie są w bezpośrednim kontakcie z produktem leczniczym, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawierające 6 ampułko-strzykawk po 1000 j.m. epoetyny alfa w 0,5 ml

Opakowanie zawierające 6 ampułko-strzykawk po 2000 j.m. epoetyny alfa w 0,5 ml

Opakowanie zawierające 6 ampułko-strzykawk po 3000 j.m. epoetyny alfa w 0,3 ml

Opakowanie zawierające 6 ampułko-strzykawk po 4000 j.m. epoetyny alfa w 0,4 ml

Opakowanie zawierające 6 ampułko-strzykawk po 5000 j.m. epoetyny alfa w 0,5 ml

Opakowanie zawierające 6 ampułko-strzykawk po 6000 j.m. epoetyny alfa w 0,6 ml

Opakowanie zawierające 6 ampułko-strzykawk po 8000 j.m. epoetyny alfa w 0,8 ml

Opakowanie zawierające 6 ampułko-strzykawk po 10 000 j.m. epoetyny alfa w 1,0 ml

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produktu nie podawać w postaci infuzji dożylniej lub w połączeniu z innymi roztworami leków.

Przed zastosowaniem produktu należy doprowadzić go do temperatury pokojowej. Zazwyczaj trwa to 15-30 minut.

Produktu nie należy stosować, lecz wyrzucić, w następujących przypadkach:

- jeśli zamknięcie jest naruszone,
- jeśli roztwór jest zabarwiony lub widoczne są nierozpuszczalne zanieczyszczenia,
- jeśli wiadomo lub istnieje przypuszczenie, że produkt został przypadkowo zamrożony,
- lub jeśli doszło do uszkodzenia lodówki, w której przechowywany był produkt.

Niniejszy produkt służy wyłącznie do jednorazowego użytku. Z każdej strzykawki należy podać tylko jedną dawkę produktu Eprex, usuwając przed iniekcją niepotrzebną ilość roztworu. Patrz punkt 3. ulotki dla pacjenta: Jak stosować lek Eprex (instrukcja dotycząca wstrzykiwania produktu Eprex).

Ampułko-strzykawki są wyposażone w urządzenie zabezpieczające igłę, które pozwala zapobiec przypadkowym ukłuciom po użyciu. Ulotka dla pacjenta dołączona do opakowania zawiera także pełną instrukcję użytkowania i obchodzenia się z ampułko-strzykawką.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgia

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EPREX 2000 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań: Pozwolenie nr 19001
EPREX 4000 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań: Pozwolenie nr 19002
EPREX 10 000 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań: Pozwolenie nr 19003

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

EPREX 2000 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań: 15.12.2008 r.
EPREX 4000 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań: 15.12.2008 r.
EPREX 10 000 j.m./ml roztwór do wstrzykiwań: 15.12.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHRAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO