

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eprex, 40 000 j.m./ml, roztwór do wstrzykiwań

SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Ampułko-strzykawki

1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml zawiera 20 000 j.m. lub 168 µg *Epoetinum alfa* (epoetyny alfa).

1 ampułko-strzykawka o pojemności 1,0 ml zawiera 40 000 j.m. lub 336 µg *Epoetinum alfa* (epoetyny alfa).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie niedokrwistości i ograniczenie liczby koniecznych przetoczeń krwi u dorosłych pacjentów poddawanych chemioterapii w związku z guzami litymi, chłoniakiem złośliwym lub szpiczakiem mnogim oraz 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 zakrzepowo-zatorowych. 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 krwi dla mężczyzn).
- Produkt Eprex może być stosowany w celu ograniczenia konieczności wykonywania allogenicznych przetoczeń 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 spodziewana jest umiarkowana utrata krwi (900 do 1800 ml).

W postępowaniu okołooperacyjnym zawsze należy wdrożyć zasady prawidłowego gospodarowania krwią.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Epoetyna alfa może być podawana we wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym.

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 dożylne: produkt 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 produktu pod koniec hemodializy do igły w przetoce, 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: ogólnie, 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 Eprex podskórnie, należy zapewnić instrukcję dotyczącą prawidłowego dawkowania i sposobu podawania. Patrz punkt 3. ulotki dla pacjenta: „Jak stosować lek Eprex” (instrukcja dotycząca wstrzykiwania Eprex).

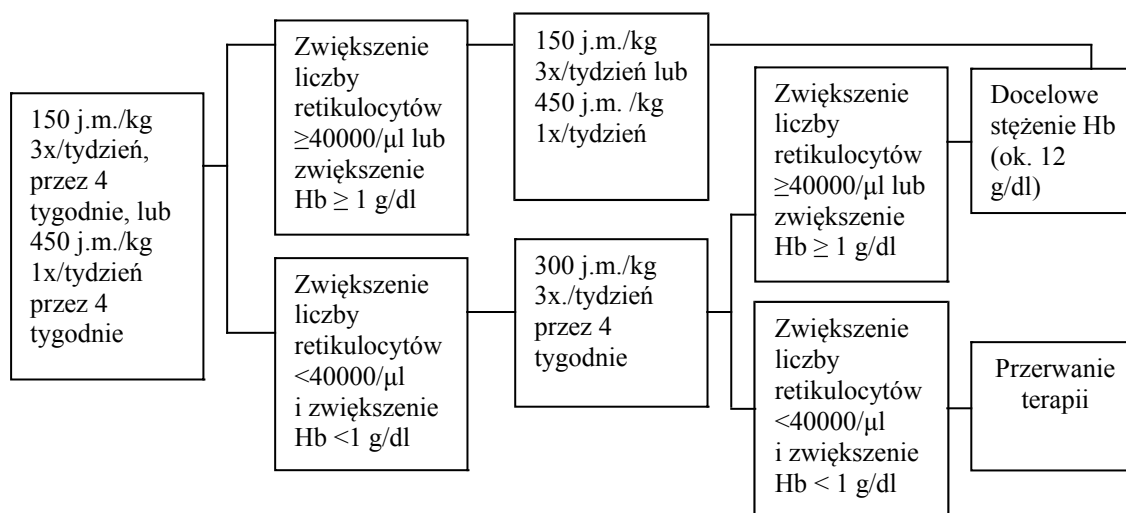
Dorośli pacjenci z nowotworem złośliwym i niedokrwistością objawową poddawani chemioterapii

Produkt należy podawać podskórnie.

Epoetynę alfa należy podawać pacjentom z niedokrwistością (np.: Hb $\leq$ 11 g/dl [6,8 mmol/l]).

Docelowe stężenie hemoglobiny nie powinno przekraczać 12 g/dl (7,5 mmol/l) (patrz punkt 5.1).

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 niezmienną. 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 tym poziomie. 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:



Dostosowywanie dawki

Jeśli stężenie hemoglobiny ulega zwiększeniu o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc, należy zmniejszyć dawkę epoetyny alfa o około 25 - 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 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

Produkt należy podawać dożylnie.

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 nieotrzymujących epoetyny alfa.

Wszyscy pacjenci leczeni epoetyną alfa powinni otrzymywać odpowiednią suplementację żelazem przez cały okres 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

Produkt należy podawać podskórnie.

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

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

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

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 nieuczestniczących 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, którzy z jakiegokolwiek przyczyny nie mogą być poddani odpowiedniej profilaktyce przeciwzakrzepowej.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

U wszystkich pacjentów leczonych epoetyną alfa, należy regularnie oznaczać stężenie hemoglobiny ze względu na możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i zgonów w przypadku przekraczania zalecanych docelowych stężeń hemoglobiny.

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.

W czasie leczenia epoetyną alfa może wystąpić umiarkowane, zależne od dawki zwiększenie liczby płytek krwi, mieszczące się w zakresie wartości prawidłowych. Liczba płytek wraca do wartości początkowych w czasie dalszego leczenia. 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.

W celu poprawy możliwości identyfikacji leków z grupy ESA, należy w dokumentacji pacjenta odnotować w odpowiedni sposób nazwę handlową zaleconego produktu. Przeszczepianie 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, bardzo rzadko zgłaszano występowanie wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA), w której rozwoju pośredniczą przeciwciała. W przypadku pacjentów, u których nagle nastąpił brak skuteczności działania określony na podstawie zmniejszenia stężenia hemoglobiny (od 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).

Jeśli skorygowana dla danego stężenia hemoglobiny liczba retikulocytów (tzw. „wskaźnik” retikulocytów) jest niska (<20 000/mm³ lub < 20 000/mikrolitr, lub <0,5%), liczba płytek krwi i krwinek białych jest prawidłowa i nie znaleziono innych przyczyn braku skuteczności, wtedy należy oznaczyć poziom przeciwciał skierowanych przeciwko epoetynie i rozważyć badanie szpiku kostnego pod względem rozwoju PRCA.

W przypadku podejrzenia rozwoju PRCA, w której pośredniczą przeciwciała skierowane przeciwko epoetynie, należy niezwłocznie przerwać leczenie produktem Eprex. Nie należy podawać żadnych innych preparatów epoetyny ze względu na ryzyko reakcji krzyżowej. Jeśli jest to wskazane, należy wdrożyć odpowiednie leczenie, takie jak transfuzja krwi.

Dorośli pacjenci z nowotworem złośliwym i niedokrwistością objawową, poddawani chemioterapii

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

Jeśli u pacjentów z nowotworem złośliwym poddawanych chemioterapii szybkość wzrostu stężenia hemoglobiny przekracza 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc, lub stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy dokładnie dostosować dawkę postępując zgodnie z instrukcją przedstawioną w punkcie 4.2, aby zmniejszyć potencjalne ryzyko zaburzeń zakrzepowych (patrz punkt 4.2 - Dorośli pacjenci z nowotworem złośliwym i niedokrwistością objawową poddawani chemioterapii – Dostosowywanie dawki).

Ponieważ u pacjentów z nowotworami złośliwymi, otrzymujących czynniki pobudzające erytropoezę, 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).

Pacjenci przygotowujący się do zabiegu chirurgicznego w programie autologicznego przetoczenia krwi

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

Pacjenci dorośli, 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 produktu pacjentom ze skłonnością do powstawania 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.

Działanie produktu na rozwój nowotworu

Epoetyny są czynnikami wzrostu, które pobudzają przede wszystkim powstawanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetynowe mogą znajdować się na powierzchni komórek różnych typów nowotworów. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje ryzyko, że epoetyny mogą pobudzać wzrost każdego typu nowotworu złośliwego. W dwóch kontrolowanych badaniach klinicznych, w których epoetyny podawane były pacjentom z różnymi typami nowotworów, w tym z rakiem głowy i szyi oraz rakiem piersi, wykazano niewyjaśnione zwiększenie śmiertelności.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak jest doniesień potwierdzających wpływ epoetyny alfa na metabolizm innych leków. Ponieważ cyklosporyna wiązana jest przez erytrocyty, istnieje jednak możliwość interakcji z tym produktem. Dlatego też, jeśli epoetyna alfa stosowana jest równocześnie z cyklosporyną, należy monitorować stężenie cyklosporyny we krwi pacjenta i dostosowywać jej dawki odpowiednio do wzrastających 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

Nie przeprowadzono odpowiednich, dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach wykazano toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). 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.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Eprex nie wywiera wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia nadciśnienia podczas wstępnej fazy leczenia epoetyną alfa, pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia

pojazdów i obsługiwanie maszyn do czasu ustalenia optymalnej dawki podtrzymującej.

4.8 Działania niepożądane

Ogólne

U pacjentów przyjmujących epoetynę alfa opisywano występowanie nieswoistych wysypek skórnych. Szczególnie na początku leczenia wystąpić może zespół objawów podobnych do grypy, takich jak: bóle głowy, bóle stawów, osłabienie, zawroty głowy oraz uczucie zmęczenia.

Bardzo rzadko obserwowano zwiększenie liczby płytek krwi (patrz punkt 4.4).

U pacjentów otrzymujących czynniki pobudzające erytropoezę, w tym produkt Eprex, odnotowywano występowanie zakrzepowych zdarzeń naczyniowych, takich jak: niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego, udar naczyniowy mózgu (krwotoki mózgowy lub udar niedokrwienno-mózgu), przejściowe ataki niedokrwienne, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica tętnic, zatory płucne, tętniaki, zakrzepica siatkówki oraz zakrzepy w sztucznej nerce.

W związku ze stosowaniem epoetyny alfa donoszono rzadko o wystąpieniu reakcji nadwrażliwości, w tym pojedynczych przypadków obrzęku naczynioruchowego i reakcji anafilaktycznej.

Odnotowano rozwój wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (erytoblastopenia), w której pośredniczyły przeciwciała skierowane przeciwko epoetynie, po kilku miesiącach lub latach leczenia produktem Eprex (patrz punkt 4.3 oraz 4.4 – Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek).

Dorośli oraz dzieci poddawane hemodializoterapii, dorośli poddawani dializom otrzewnowym, a także dorośli z niewydolnością nerek nieleczeni dotychczas dializami

Najczęstszym działaniem niepożądanym obserwowanym w czasie leczenia epoetyną alfa jest zależne od dawki zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi lub zaostrenie istniejącego nadciśnienia. To zwiększenie ciśnienia krwi może być leczone odpowiednimi lekami. Ponadto, zaleca się monitorowanie ciśnienia krwi, zwłaszcza na początku terapii. W pojedynczych przypadkach u pacjentów z prawidłowym lub obniżonym ciśnieniem krwi, obserwowano również występowanie następujących reakcji: przełom nadciśnieniowy z objawami przypominającymi encefalopatię (np.: ból głowy i dezorientacja) oraz uogólnione drgawki toniczno-kloniczne wymagające natychmiastowego postępowania lekarskiego i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić uwagę na nagłe, ostre, podobne do migreny bóle głowy, które mogą być objawem ostrzegawczym.

U pacjentów poddawanych hemodializie, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub w przypadku niewłaściwie funkcjonującej przetoki tętniczo-żylną (np.: na skutek przewężenia, tętniaków itp.) może wystąpić zakrzepica przetoki tętniczo-żylną. U pacjentów tych zalecana jest wczesna rewizja przetoki oraz prowadzenie profilaktyki przeciwzakrzepowej, np.: poprzez stosowanie kwasu acetylosalicylowego.

Dorośli pacjenci z chorobą nowotworową i niedokrwistością objawową, poddawani chemioterapii

U pacjentów otrzymujących epoetynę alfa może wystąpić nadciśnienie tętnicze. Dlatego należy u nich ściśle kontrolować stężenie hemoglobiny oraz ciśnienie krwi.

U pacjentów otrzymujących czynniki pobudzające erytropoezę obserwowano zwiększoną częstość występowania naczyniowych zdarzeń zakrzepowych (patrz punkt 4.4 i 4.8 – Ogólne).

Pacjenci przygotowujący do operacji uczestniczący w procedurach autologicznych przetoczeń krwi zakwalifikowani do programu transfuzji autologicznych

Niezależnie od podawania epoetyny alfa u pacjentów z objawami chorób układu krążenia przygotowujących do operacji chirurgicznych, mogą wystąpić naczyniowe zaburzenia zakrzepowe w wyniku powtarzanych flebotomii (upustów krwi). Dlatego u tych pacjentów należy stosować rutynową procedurę uzupełniania objętości krwi krążącej.

Pacjenci, u których planuje się przeprowadzenie dużego zabiegu ortopedycznego.

U pacjentów, u których planowany jest duży zabieg ortopedyczny i u których początkowe stężenie hemoglobiny wynosi 10 – 13 g/dl, częstość występowania naczyniowych zdarzeń zakrzepowych (głównie zakrzepicy żył głębokich) w całkowitej populacji pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych była podobna we wszystkich grupach, bez względu na wielkość dawki epoetyny alfa lub placebo. Niemniej doświadczenia kliniczne są ograniczone.

Ponadto, u pacjentów z początkowym stężeniem hemoglobiny >13 g/dl nie można wykluczyć, że stosowanie epoetyny alfa zwiększy ryzyko pooperacyjnych naczyniowych zdarzeń zakrzepowych.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny produktu Eprex jest bardzo szeroki. Mimo to przedawkowanie epoetyny 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.

WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne preparaty przeciw niedokrwistości; epoetyna; kod ATC: B03XA01

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

Całkowita masa cząsteczkowa epoetyny wynosi około 32 000 - 40 000. 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. Epoetyna alfa otrzymywana metodą inżynierii genetycznej jest glikozylowana i jest identyczna pod względem sekwencji aminokwasów oraz składu węglowodanów z epoetyną 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 jądrzystych 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.

Epoetyna jest czynnikiem wzrostu, który pobudza przede wszystkim powstawanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetynowe mogą znajdować się na powierzchni komórek różnych typów nowotworów. Brak jest dostatecznych informacji by stwierdzić, czy stosowanie preparatów zawierających epoetyny wywiera niekorzystny wpływ na czas do progresji choroby nowotworowej oraz przeżycie wolne od progresji.

W dwóch kontrolowanych badaniach klinicznych badano wpływ erytropoetyn na długość przeżycia i (lub) czas do progresji choroby nowotworowej w przypadku stosowania egzogennej epoetyny w celu osiągnięcia wyższych stężeń docelowych hemoglobiny.

W randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, w którym stosowano epoetynę alfa u 939 pacjentek z rakiem piersi z przerzutami, badany lek podawano w celu utrzymywania stężeń hemoglobiny pomiędzy 12 i 14 g/dl. W okresie czterech miesięcy śmiertelność spowodowana progresją choroby była wyższa u kobiet otrzymujących epoetynę alfa (6% w porównaniu z 3%). Całkowita śmiertelność była wyższa w ramieniu otrzymującym epoetynę alfa).

W innym badaniu randomizowanym kontrolowanym placebo, w którym stosowano epoetynę beta u 351 pacjentów z rakiem głowy i szyi, badany lek podawano w celu osiągnięcia stężeń hemoglobiny 14 g/dl u kobiet i 15 g/dl u mężczyzn. Przeżycie wolne od progresji miejscowej było znacząco krótsze u pacjentów otrzymujących epoetynę beta.

Wyniki tych badań są niejednoznaczne z uwagi na brak zrównoważenia pomiędzy grupami badanymi (w badaniu z zastosowaniem epoetyny alfa - wyższa liczba punktów wg klasyfikacji ECOG, wyższy stopień zaawansowania choroby w momencie rozpoczęcia badań; w badaniu z zastosowaniem epoetyny beta - lokalizacja nowotworu, palenie tytoniu, heterogenność populacji badanej).

W przeglądzie systematycznym 57 randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych obejmujących 9353 pacjentów z nowotworem dokonano porównania zastosowania czynników stymulujących erythropoezę (ang. *ESA - erythropoiesis-stimulating agents*) razem z przetoczeniami krwi oraz samych przetoczeń krwi w celu profilaktyki i leczenia niedokrwistości u pacjentów z nowotworem, którzy jednocześnie otrzymywali lub nie otrzymywali terapii przeciwnowotworowej. U pacjentów stosujących ESA stwierdzono zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 badań i 6769 pacjentów). Całkowity hazard względny przeżycia wyniósł 1,08 (95% CI: 0,99; 1,18; 42 badania i 8167 pacjentów). Zastosowanie ESA w leczeniu anemii u pacjentów nowotworowych z chemioterapią wiązało się z całkowitym ilorazem szans przeżycia wynoszącym 0,99 (95% CI: 0,72; 1,36). Analiza podgrup pacjentów nowotworowych z anemią z tego przeglądu systematycznego wykazała iloraz szans wynoszący 0,92 (95% CI: 0,78; 1,09) w przypadku chemioterapii opartej na platynie oraz 1,10 (95% CI: 0,96; 1,24) dla chemioterapii bez platyny.

Ponadto, w kilku innych badaniach wykazano tendencję do poprawy przeżycia wskazując, że epoetyna nie ma ujemnego wpływu na progresję nowotworu.

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 surowicy 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 kilku badaniach toksykologicznych, przeprowadzonych na szczurach i psach (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 nieleczonych 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 epoetyny 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.

DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Disodu fosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Glicyna

Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C - 8°C), nie zamrażać, nie wstrząsać. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Produkt powinien być przechowywany dokładnie w tym zakresie temperatur aż do chwili podania pacjentowi.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Ampułka-strzykawka (szkło typu I) z gumowym tłokiem powleczonym teflonem, polistyrenowym trzpieniem oraz igłą ze stali nierdzewnej, w tekturowym pudełku.

Opakowanie zawierające 1, 4 lub 6 ampułko-strzykawk po 20000 j.m. epoetyny alfa w 0,5 ml

Opakowanie zawierające 1, 4 lub 6 ampułko-strzykawk po 40 000 j.m. epoetyny alfa w 1,0 ml

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.

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

- jeśli zamknięcie jest naruszone,
- jeśli ciecz jest zabarwiona lub widoczne są nierozpuszczalne zanieczyszczenia,
- jeśli wiadomo lub istnieje przypuszczenie, że produkt został przypadkowo zamrożony,
- jeśli wiadomo lub istnieje przypuszczenie, że produkt mógł być pozostawiony w temperaturze pokojowej przez więcej niż 60 minut przed wykonaniem wstrzyknięcia,
- jeśli doszło do uszkodzenia lodówki.

Niniejszy produkt jest wyłącznie do jednorazowego użytku. Z każdej ampułko-strzykawki należy podać tylko jedną dawkę produktu Eprex, usuwając przed iniekcją niepotrzebną ilość płynu.

Patrz punkt 3. ulotki dla pacjenta: „Jak stosować lek Eprex” (instrukcja dotycząca wstrzykiwania produktu Eprex).

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.

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

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

16870

**DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU /
DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

21.05.2010 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**