ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Binocrit 1000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 2000 j.m. epoetyny alfa*, co odpowiada 16,8 mikrograma na ml

1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml zawiera 1000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 8,4 mikrograma epoetyny alfa. * wytwarzanej w linii komórek CHO (ang. *Chinese Hamster Ovary*) metodami rekombinacji DNA
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (płyn do wstrzykiwań)
Przezroczysty, bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie niedokrwistości objawowej związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i pediatrycznych:

- Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów pediatrycznych i dorosłych poddawanych hemodializie oraz pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej (patrz punkt 4.4).

- Leczenie ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego, której towarzyszą objawy kliniczne u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek, która nie wymaga jeszcze leczenia dializą (patrz punkt 4.4).

Leczenie niedokrwistości i zmniejszenie ilości przetoczeń krwi u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu guzów litych, chłoniaka złośliwego lub szpiczaka mnogiego oraz pacjentów, u których przetoczenie krwi może być konieczne ze względu na stan ogólny (np. stan układu krążenia, niedokrwistość na początku chemioterapii).

Produkt Binocrit może być stosowany w celu uzyskania większej ilości krwi autologicznej u pacjentów zakwalifikowanych do programu przetoczeń. Należy rozważyć jego zastosowanie w tym wskazaniu z uwagi na doniesienia o ryzyku epizodów zakrzepowo-zatorowych. Leczenie należy stosować jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina (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 Binocrit może być stosowany w celu zmniejszenia narażenia na przetoczenia krwi allogenicznej u dorosłych pacjentów bez niedoboru żelaza przed dużymi operacjami ortopedycznymi w trybie planowym, z dużym ryzykiem powikłań po przetoczeniu krwi. Zastosowanie leku należy ograniczyć do chorych z umiarkowaną niedokrwistością (np. Hb 10-13 g/dl lub 6,2-8,1 mmol/l), gdy brak możliwości dokonania przetoczenia krwi autologicznej oraz przy przewidywanej umiarkowanej utracie krwi od 900 do 1800 ml.

W postępowaniu okołooperacyjnym należy zawsze stosować zasady dobrej praktyki zarządzania produktami krwi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Binocrit należy rozpoczynać pod kontrolą lekarzy z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z powyższymi wskazaniami.

Dawkowanie

Leczenie niedokrwistości objawowej u pacjentów dorosłych i pediatrycznych z przewlekłą niewydolnością nerek:

U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek produkt leczniczy należy podawać dożylnie (patrz punkt 4.4).

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz współistniejących stanów medycznych. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego pacjenta przez lekarza.

Docelowe stężenie hemoglobiny wynosi od 10 do 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) u osób dorosłych oraz od 9,5 do 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l) u pacjentów pediatrycznych.

Należy unikać utrzymującego się stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli utrzymujące się stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę epoetyny alfa o 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną alfa w dawce o 25% mniejszej od poprzednio stosowanej.
Ze względu na różnice osobnicze czasami można obserwować stężenia hemoglobiny u poszczególnych pacjentów powyżej i poniżej pożądanego poziomu.

Należy ściśle monitorować pacjentów w celu zapewnienia, że stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka epoetyny alfa do uzyskania odpowiedniej kontroli niedokrwistości i objawów niedokrwistości.

Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy ocenić wielkość zapasów żelaza i, w razie konieczności, podawać suplementy żelaza. Ponadto przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa należy wykluczyć inne przyczyny niedokrwistości, takie jak niedobór witaminy B_{12} lub kwasu foliowego. Brak odpowiedzi na leczenie epoetyną alfa może wynikać z następujących przyczyn: niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B_{12}; zatrucie glinem; współistniejące zakażenia; procesy zapalne lub urazy; utajona utrata krwi; hemoliza oraz zwłóknienie szpiku kostnego o różnej etiologii.

Dorośli pacjenci poddawani hemodializie:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną. Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki, należy je przeprowadzić w etapach trwających co najmniej cztery tygodnie. Na każdym etapie zwiększenie lub zmniejszenie dawki podawanej 3 razy w tygodniu powinno wynosić 25 j.m./kg.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: 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 drogą dożylną.
Dostępne dane kliniczne sugerują, że pacjenci z bardzo małym początkowym stężeniem hemoglobiny (< 6 g/dl lub < 3,75 mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci z mniej zaawansowaną wyjściową niedokrwistością (Hb > 8 g/dl lub > 5 mmol/l).

Pacjenci pediatryczni poddawani hemodializie:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną. Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki, należy je przeprowadzać etapami, zmieniając dawkę podawaną 3 razy w tygodniu o 25 j.m./kg w odstępach co najmniej 4 tygodni, aż do uzyskania założonego celu terapeutycznego.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 9,5 i 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).
Zwykle dzieci o masie ciała poniżej 30 kg wymagają większych dawek podtrzymujących niż dzieci o masie ciała powyżej 30 kg i dorośli.

W badaniach klinicznych po 6 miesiącach leczenia obserwowano stosowanie następujących dawek podtrzymujących:

	Dawka (j.m./kg podawana 3x /tydzień)	
Masa ciała (kg)	Mediana	Zwykła dawka podtrzymująca
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Dostępne dane kliniczne sugerują, że pacjenci pediatryczni z bardzo małym początkowym stężeniem hemoglobiny (< 6,8 g/dl lub < 4,25 mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci z większym początkowym stężeniem hemoglobiny (> 6,8 g/dl lub > 4,25 mmol/l).

Dorośli pacjenci poddawani dializie otrzewnowej:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
Dawka początkowa 50 j.m./kg 2 razy na tydzień drogą dożylną.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 10 i 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Dawka podtrzymująca od 25 do 50 j.m./kg 2 razy na tydzień, podzielona na 2 równe wstrzyknięcia.

Pacjenci dorośli z niewydolnością nerek niewymagający jeszcze leczenia dializą:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
Dawka początkowa 50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną, następnie w razie konieczności zwiększanie dawkowania etapami o 25 j.m./kg (przy dawkowaniu 3 razy w tygodniu), aż do osiągnięcia zamierzonego celu terapeutycznego (należy to przeprowadzać w etapach co najmniej czterotygodniowych).

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 10 i 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Dawka podtrzymująca od 17 do 33 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną.
Dawkowanie maksymalne nie powinno przekraczać 200 j.m./kg 3 razy w tygodniu.

Pacjenci z niedokrwistością wywołaną chemioterapią:

Pacjentom z niedokrwistością (np. stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) epoetynę alfa należy podawać podskórnie. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz ogólnego obciążenia chorobą. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego pacjenta przez lekarza.

Ze względu na różnice osobnicze czasami można obserwować stężenia hemoglobiny u poszczególnych pacjentów powyżej i poniżej pożądanego poziomu. Wahania stężenia hemoglobiny

należy skorygować poprzez zmianę dawki, uwzględniając docelowy zakres stężenia hemoglobiny, wynoszący od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać długotrwałego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Niżej opisano wytyczne dotyczące odpowiedniego dostosowania dawki w sytuacji, gdy wartości hemoglobiny przekraczają 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Leczenie epoetyną alfa należy kontynuować przez miesiąc po zakończeniu chemioterapii.

Dawka początkowa wynosi 150 j.m./kg i jest podawana podskórnie 3 razy w tygodniu. Alternatywnie, epoetynę alfa można podać w dawce początkowej 450 j.m./kg podskórnie raz w tygodniu.

- Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o ≥ 40 000/µl względem wartości wyjściowych, należy utrzymać stosowanie dawki 150 j.m./kg 3 razy w tygodniu lub dawki 450 j.m./kg raz w tygodniu.
- Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się o mniej niż 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększy się o mniej niż 40 000/µl w stosunku do wartości wyjściowych, dawkę należy zwiększyć do 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu. Jeśli po kolejnych 4 tygodniach leczenia dawką 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu stężenie hemoglobiny zwiększy się o ≥ 1 g/dl (≥ 0,62 mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o ≥ 40 000 komórek/µl, należy utrzymać stosowanie dawki 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu. Jeśli jednak stężenie hemoglobiny zwiększy się o < 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększy się o < 40 000 komórek/µl względem wartości wyjściowych, wystąpienie odpowiedzi na podawanie epoetyny alfa jest mało prawdopodobne i leczenie należy przerwać.

Zalecany sposób dawkowania przedstawia poniższy schemat:

150 j.m./kg 3x/tydzień
lub 450 j.m./kg raz w tygodniu

przez 4 tygodnie

Zwiększenie liczby retikulocytów o ≥ 40 000/µl

lub zwiększenie Hb o ≥ 1 g/dl

Docelowe stężenie Hb
(≤ 12 g/dl)

Zwiększenie liczby retikulocytów o ≥ 40 000/µl
lub zwiększenie Hb o ≥ 1 g/dl

Zwiększenie liczby retikulocytów o
< 40 000/µl
i zwiększenie Hb o < 1 g/dl

300 j.m./kg
3x/tydzień
przez 4 tygodnie

Zwiększenie liczby retikulocytów o
< 40 000/µl
i zwiększenie Hb o < 1 g/dl

Przerwać leczenie

Należy ściśle monitorować pacjentów, by zapewnić, że stosuje się najmniejszą zatwierdzoną dawkę epoetyny alfa do uzyskania odpowiedniego opanowania objawów niedokrwistości.

Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny w zakresie 10 g/dl-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l):
Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę epoetyny alfa o około 25 do 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną alfa w dawce o 25% mniejszej od poprzedniej dawki.

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

Produkt Binocrit należy podawać dożylnie.

W okresie pobierania krwi produkt Binocrit należy podawać po zakończeniu procedury pobrania krwi.

Pacjenci z łagodną niedokrwistością (hematokryt 33-39%), wymagający przygotowania zapasu ≥ 4 jednostek krwi, powinni być leczeni produktem Binocrit w dawce 600 j.m./kg masy ciała 2 razy na tydzień przez 3 tygodnie przed zabiegiem chirurgicznym. Stosując ten schemat udało się pobrać ≥ 4 jednostki krwi od 81% pacjentów leczonych epoetyną alfa w porównaniu z 37% pacjentów, u

których stosowano placebo. Terapia epoetyną alfa zmniejszała ryzyko konieczności podania krwi homologicznej o 50% w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi epoetyny alfa.

Wszyscy pacjenci leczeni produktem Binocrit powinni otrzymywać odpowiednie dawki żelaza (np. 200 mg żelaza na dobę, doustnie) przez cały okres leczenia. Podawanie żelaza należy rozpocząć jak najwcześniej, nawet kilka tygodni przed początkiem programu transfuzji autologicznych, aby uzyskać duży zapas żelaza przed rozpoczęciem leczenia produktem Binocrit.

Pacjenci dorośli zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym:

Należy stosować podskórną drogę podania.

Zalecana dawka epoetyny alfa wynosi 600 j.m./kg, podawana co tydzień przez trzy tygodnie (dni -21, -14 i -7) przed operacją i w dniu operacji (dzień 0). Jeśli istnieją wskazania do skrócenia czasu przygotowania do operacji poniżej trzech tygodni, epoetynę alfa należy podawać w dawce 300 j.m./kg raz na dobę przez 10 kolejnych dni przed operacją, w dniu operacji i przez cztery dni po operacji. Jeśli w badaniach hematologicznych w okresie przedoperacyjnym stężenie hemoglobiny osiągnie wartość 15 g/dl (9,38 mmol/l) lub większą, podawanie epoetyny alfa należy przerwać i nie podawać kolejnych dawek.

Należy starannie sprawdzić, czy na początku leczenia u pacjentów nie występuje niedobór żelaza.

Wszyscy chorzy leczeni epoetyną alfa powinni otrzymywać w trakcie leczenia właściwą suplementację żelaza (np. doustna substytucja żelaza w dawce 200 mg Fe^{2+} na dobę). W celu uzyskania odpowiednich zapasów żelaza suplementację żelaza należy w miarę możliwości rozpocząć przed leczeniem epoetyną alfa.

Sposób podawania

Podobnie jak w przypadku innych produktów przeznaczonych do wstrzykiwań należy sprawdzić, czy roztwór nie zawiera stałych cząstek lub czy nie nastąpiła zmiana jego zabarwienia. Produkt Binocrit jest produktem sterylnym, ale nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Podawać wymaganą ilość. Produktu leczniczego nie wolno podawać w infuzji dożylnej ani mieszać z innymi produktami leczniczymi (inne informacje, patrz punkt 6.6).

Wstrzyknięcie dożylne: przez co najmniej jedną do pięciu minut, w zależności od dawki całkowitej. U chorych poddawanych hemodializie lek można podać w szybkim wstrzyknięciu (bolusie) w trakcie sesji dializoterapii przez odpowiedni port żylny w linii dializacyjnej. Alternatywnie, wstrzyknięcie można wykonać na koniec sesji dializoterapii przez dren igły wprowadzonej do przetoki, a następnie wstrzyknąć 10 ml izotonicznego roztworu soli fizjologicznej w celu przepłukania drenu i zapewnienia zadowalającego wstrzyknięcia leku do krwiobiegu.
Wolniejsze podanie jest preferowane u chorych, którzy reagują na leczenie wystąpieniem objawów grypopodobnych.

Wstrzyknięcie podskórne: zwykle podczas jednego wstrzyknięcia nie należy przekraczać maksymalnej objętości 1 ml. W przypadku większych objętości wstrzyknięcie należy wykonać w więcej niż jedno miejsce.
Wstrzyknięcia wykonuje się w kończyny lub przednią ścianę brzucha.

W sytuacjach, w których lekarz określa, że pacjent lub opiekun może bezpiecznie i skutecznie podawać produkt Binocrit podskórnie, należy zapewnić instrukcję dotyczącą prawidłowej dawki i sposobu podawania.

„Instrukcje samodzielnego wykonywania wstrzyknięcia” można znaleźć na końcu ulotki dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Produktu Binocrit ani innych produktów erytropoetyny nie należy podawać chorym, u których po leczeniu którąkolwiek erytropoetyną wystąpiła wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa (*Pure Red Cell Aplasia* – PRCA) (patrz punkt 4.4 - Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa).

- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.

- Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego, którzy nie mogą z różnych przyczyn otrzymywać właściwej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

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

Zastosowanie epoetyny alfa u chorych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym, którzy nie biorą udziału w programie autologicznej transfuzji krwi, jest przeciwwskazane u pacjentów z zaawansowaną chorobą tętnic wieńcowych, obwodowych, szyjnych lub mózgowych, w tym u chorych ze świeżym zawałem serca lub epizodem mózgowo-naczyniowym.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

U wszystkich pacjentów otrzymujących epoetynę alfa należy starannie monitorować ciśnienie tętnicze krwi i w razie konieczności podjąć leczenie w celu kontroli ciśnienia krwi. Epoetynę alfa należy stosować ostrożnie u chorych z nieleczonym, niewłaściwie leczonym lub słabo kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Konieczne może być dodanie lub zwiększenie dawek leków przeciwnadciśnieniowych. Leczenie epoetyną alfa należy przerwać w przypadku nadciśnienia tętniczego niepoddającego się kontroli.

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

U otrzymujących epoetynę alfa pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i nowotworem należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny do chwili osiągnięcia stabilnego poziomu, a następnie dokonywać pomiarów okresowych.

U wszystkich pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie hemoglobiny ze względu na potencjalnie zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i śmierci, jeśli pacjenci są leczeni przy stężeniach hemoglobiny powyżej stężenia docelowego dla danego wskazania do stosowania.

Podczas leczenia epoetyną alfa może wystąpić zależne od dawki umiarkowane zwiększenie liczby płytek krwi, utrzymujące się w prawidłowym zakresie. Zjawisko to zmniejsza się w trakcie dalszego leczenia. Ponadto zgłaszano trombocytozę powyżej prawidłowego zakresu. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi podczas pierwszych 8 tygodni leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa należy uwzględnić wszystkie inne przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, hemoliza, utrata krwi, niedobory witaminy B_{12} lub kwasu foliowego) i rozpocząć ich leczenie. W większości przypadków stężenie ferrytyny w surowicy zmniejsza się wraz ze zwiększeniem hematokrytu. W celu uzyskania optymalnej odpowiedzi na epoetynę alfa należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza w ustroju:
- u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi poniżej 100 ng/ml, zaleca się suplementację żelaza, np. 200-300 mg Fe^{2+}/dobę doustnie (100-200 mg Fe^{2+}/dobę u pacjentów pediatrycznych)
- u wszystkich pacjentów z nowotworami, u których wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się doustną suplementację żelaza w dawce 200-300 mg Fe^{2+}/dobę.

W przypadku podejmowania decyzji o zwiększeniu dawki epoetyny alfa u chorych z nowotworami należy również starannie rozważyć wszystkie powyższe dodatkowe czynniki niedokrwistości.

Bardzo rzadko u pacjentów leczonych epoetyną alfa obserwowano rozwój lub nasilenie porfirii. Epoetynę alfa należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z porfirią.

W celu poprawy możliwości identyfikacji czynników stymulujących erytropoezę (ang. *erythropoiesis-stimulating agents*, ESA) nazwę podawanego ESA należy wyraźnie zanotować (lub określić) w aktach pacjenta.

Przestawianie pacjentów z jednego leku z grupy ESA na inny należy wykonywać wyłącznie pod właściwym nadzorem.

Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa (PRCA)

PRCA zależna od przeciwciał była bardzo rzadko opisywana po leczeniu erytropoetyną podawaną podskórnie przez miesiące lub lata, głównie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Zgłaszano również przypadki u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem i rybawiryną podczas równoczesnego stosowania epoetyn. Produkt Binocrit nie jest dopuszczony do leczenia niedokrwistości związanej z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

U pacjentów, u których wystąpi nagły brak skuteczności leku, określany jako zmniejszenie stężenia hemoglobiny (o 1 do 2 g/dl lub 0,62 do 1,25 mmol/l na miesiąc) ze zwiększeniem liczby wymaganych przetoczeń, należy skontrolować liczbę retikulocytów i zbadać typowe przyczyny braku odpowiedzi na leczenie (np. niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B_{12}, zatrucie glinem, zakażenie lub zapalenie, utrata krwi i hemoliza).

Paradoksalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny i rozwój ciężkiej niedokrwistości powiązanej z małą liczbą retikulocytów powinny prowadzić do przerwania leczenia produktem Binocrit i oznaczenia przeciwciał przeciwko erytropoetynie. Należy również rozważyć wykonanie badania szpiku kostnego celem rozpoznania PRCA.

Nie należy rozpoczynać innego leczenia ESA ze względu na ryzyko reakcji krzyżowej.

Leczenie niedokrwistości objawowej u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży z przewlekłą niewydolnością nerek

Dane o immunogenności produktu Binocrit w przypadku podania podskórnego pacjentom zagrożonym PRCA zależną od przeciwciał (tzn. pacjentom z niedokrwistością pochodzenia nerkowego) są niewystarczające. Z tego powodu pacjentom z niedokrwistością pochodzenia nerkowego produkt leczniczy należy podawać dożylnie.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek szybkość przyrostu stężenia hemoglobiny powinna wynosić około 1 g/dl (0,62 mmol/l) na miesiąc i nie powinna przekraczać 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc w celu zminimalizowania ryzyka zwiększenia nadciśnienia tętniczego.

Stężenie hemoglobiny

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu, ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych lub naczyniowo-mózgowych, w tym udaru mózgu, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały znamiennych korzyści związanych z podawaniem epoetyny, gdy stężenie hemoglobiny wzrosło ponad poziom konieczny do kontrolowania objawów niedokrwistości i do uniknięcia przetaczania krwi.

U pacjentów poddawanych hemodializie wystąpiła zakrzepica przetoki, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub pacjentów z przetoką tętniczo-żylną z powikłaniami (np. stenozy, tętniaki itp.). U takich pacjentów zalecana jest wczesna rewizja przetoki i profilaktyka zakrzepicy, na przykład przez podanie kwasu acetylosalicylowego.

W pojedynczych przypadkach obserwowano hiperkaliemię, chociaż nie ustalono związku przyczynowego. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy monitorować stężenie elektrolitów w surowicy. W przypadku stwierdzenia zwiększonego lub rosnącego stężenia potasu w surowicy, oprócz właściwego leczenia hiperkaliemii należy rozważyć przerwanie stosowania epoetyny alfa do czasu wyrównania stężenia potasu w surowicy.

Często podczas hemodializy w trakcie leczenia epoetyną alfa konieczne jest zwiększenie dawki heparyny na skutek zwiększenia hematokrytu. Brak optymalnej heparynizacji może spowodować zablokowanie systemu dializacyjnego.

Z dotychczas dostępnych danych wynika, że wyrównanie niedokrwistości epoetyną alfa u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek niepoddawanych jeszcze dializie nie przyspiesza postępu niewydolności nerek.

Leczenie pacjentów z niedokrwistością wywołaną chemioterapią

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu, które stymulują głównie wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetynowe mogą ulegać ekspresji na powierzchniach komórek różnych guzów. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu zachodzi obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów. W kilku kontrolowanych badaniach nie wykazano, że epoetyny poprawiają całkowity czas przeżycia lub zmniejszają ryzyko progresji guza u pacjentów z niedokrwistością związaną z rakiem.

W kontrolowanych badaniach klinicznych zastosowanie epoetyny alfa i innych ESA wykazało:

- zmniejszoną kontrolę lokoregionalną u poddawanych radioterapii pacjentów z zaawansowanym rakiem głowy i szyi, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 14 g/dl (8,7 mmol/l),

- skrócony całkowity czas przeżycia i zwiększony odsetek zgonów związanych z progresją choroby po 4 miesiącach u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi otrzymujących chemioterapię, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),

- zwiększone ryzyko zgonu w przypadku podawania ESA w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą złośliwą, którzy nie otrzymują ani chemioterapii, ani nie są poddawani radioterapii. Czynniki stymulujące erytropoezę nie są zalecane do stosowania w tej grupie pacjentów.

W związku z powyższym, w niektórych sytuacjach klinicznych transfuzje krwi powinny być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzję o podawaniu rekombinowanej erytropoetyny należy podejmować w oparciu o ocenę stosunku korzyści i ryzyka z udziałem danego pacjenta, uwzględniając również specyficzny kontekst kliniczny. Czynniki, które należy uwzględnić w tej ocenie, powinny obejmować rodzaj nowotworu i jego stadium; stopień niedokrwistości; przewidywaną długość życia; środowisko, w którym pacjent jest leczony oraz preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).
Podczas oceny zasadności leczenia epoetyną alfa pacjentów z nowotworem otrzymujących chemioterapię (pacjenci, którzy mogą wymagać przetoczenia krwi) należy uwzględnić trwające 2 do 3 tygodni opóźnienie między podaniem epoetyny alfa a pojawieniem się erytrocytów indukowanych podaniem erytropoetyny.

Ponieważ u pacjentów z nowotworem otrzymujących środki stymulujące erytropoezę obserwowano zwiększoną częstość zaburzeń zakrzepowych (patrz punkt 4.8), należy starannie rozważyć stosunek tego ryzyka względem korzyści wynikających z leczenia (epoetyną alfa). Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z nowotworem i zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych, takich jak pacjenci z otyłością i pacjenci z zaburzeniami zakrzepowymi w wywiadzie (np. zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną). Badanie naukowe (badanie BEST) z udziałem kobiet z rakiem piersi z przerzutami miało za zadanie ustalenie, czy leczenie epoetyną alfa wykraczające poza wyrównanie

niedokrwistości może poprawić wyniki leczenia. W tym badaniu częstość zakończonych zgonem zaburzeń zakrzepowo-zatorowych była większa u pacjentek otrzymujących epoetynę alfa niż u pacjentek otrzymujących placebo (patrz punkt 5.1).

Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego w programie autologicznego przetoczenia krwi

Należy przestrzegać wszystkich specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z procedurami przedoperacyjnych autologicznych przetoczeń krwi, szczególnie z rutynowymi procedurami uzupełniania objętości krwi.

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym należy ustalić przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa przyczynę niedokrwistości i, jeśli to możliwe, wdrożyć odpowiednie leczenie. W tej populacji może występować ryzyko zaburzeń zakrzepowych i należy starannie rozważyć tę możliwość wobec korzyści wynikających z leczenia w tej grupie pacjentów.

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym powinni otrzymywać odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową, ponieważ u chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym mogą wystąpić zaburzenia zakrzepowe i naczyniowe, zwłaszcza u osób z istniejącą chorobą sercowo-naczyniową. Ponadto należy podjąć szczególne środki ostrożności u pacjentów ze skłonnością do rozwoju zakrzepicy żył głębokich. Również u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l) nie można wykluczyć, że leczenie epoetyną alfa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych/naczyniowych w okresie pooperacyjnym. Z tego względu leku nie należy stosować u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

Substancje pomocnicze

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułko-strzykawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów, że leczenie epoetyną alfa zmienia metabolizm innych produktów leczniczych. Jednak ze względu na wiązanie cyklosporyny z erytrocytami istnieje możliwość wystąpienia interakcji substancji. Jeśli epoetyna alfa podawana jest jednocześnie z cyklosporyną, należy kontrolować stężenie cyklosporyny we krwi i skorygować jej dawkę w razie zwiększenia hematokrytu.

Brak dowodów na interakcję między epoetyną alfa i czynnikiem stymulującym powstawanie granulocytów (G-CSF) lub czynnikiem stymulującym powstawanie granulocytów i makrofagów (GM-CSF) w odniesieniu do różnicowania hematologicznego lub proliferacji komórek guza uzyskanych drogą biopsji, ocenianych w badaniach *in vitro*.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania epoetyny alfa u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).
W rezultacie:

- U pacjentek z przewlekłą niewydolnością nerek produkt Binocrit należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalna korzyść przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.
- Nie zaleca się stosowania epoetyny alfa u kobiet w ciąży zakwalifikowanych do programu autologicznego przetoczenia krwi.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy egzogenna epoetyna alfa przenika do mleka ludzkiego.

Epoetynę alfa należy stosować z zachowaniem ostrożności u kobiet karmiących piersią. Należy podjąć decyzję, czy kontynuować/przerwać karmienie piersią lub czy kontynuować/przerwać podawanie epoetyny alfa, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia epoetyną alfa dla matki.

Nie zaleca się stosowania epoetyny alfa u kobiet karmiących piersią zakwalifikowanych do programu autologicznego przetoczenia krwi.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Binocrit nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U pacjentów z nowotworem i u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek najczęściej występującym działaniem niepożądanym podczas leczenia epoetyną alfa jest zależne od dawki podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego krwi. Należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi, szczególnie na początku leczenia (patrz punkt 4.4). Inne częste działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych epoetyny alfa to zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, drgawki, biegunka, nudności, ból głowy, objawy grypopodobne, gorączka, wysypka i wymioty. Objawy grypopodobne, obejmujące bóle głowy, bóle stawów, bóle mięśni i gorączkę, mogą wystąpić zwłaszcza na początku leczenia. Ich częstość może być różna w zależności od wskazania (patrz tabela niżej).

Ciężkie działania niepożądane obejmują zakrzepicę żylną i tętniczą oraz zatorowość (w tym przypadki śmiertelne), takie jak zakrzepica żył głębokich, zatory płucne, zakrzepica tętnicza (w tym zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego), zakrzepica naczyń siatkówki i zakrzepica przetoki (w tym sprzęt do dializ). Ponadto w badaniach klinicznych epoetyny alfa zgłaszano występowanie zdarzeń naczyniowo-mózgowych (w tym zawał mózgu i krwotok mózgowy) i przemijających napadów niedokrwiennych.

Zgłaszano występowanie tętniaków.

Obserwowano reakcje nadwrażliwości, obejmujące przypadki wysypki, pokrzywki, reakcję anafilaktyczną i obrzęk naczynioruchowy.

Podczas leczenia epoetyną alfa pacjentów z uprzednio prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi występował również przełom nadciśnieniowy z encefalopatią i drgawkami, wymagający natychmiastowej interwencji lekarskiej i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

Bardzo rzadko (w <1/10 000 przypadkach na pacjentorok) zgłaszano występowanie zależnej od przeciwciał aplazji czystoczerwonokrwinkowej po miesiącach lub latach leczenia epoetyną alfa (patrz punkt 4.4).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania epoetyny alfa oceniano u 142 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i u 765 pacjentów z nowotworem, uczestniczących w kontrolowanych placebo rejestracyjnych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą. Działania niepożądane zgłaszane

przez ≥ 0,2% leczonych epoetyną alfa pacjentów w tych badaniach, w dodatkowych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu są wymienione niżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Częstości określono jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działanie niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Nadpłytkowość (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zależna od przeciwciał aplazja czystoczerwonokrwinkowa[1] Nadpłytkowość (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Reakcja anafilaktyczna Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy (pacjenci z nowotworami)
	Często	Drgawki (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Ból głowy (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Udar mózgu
	Niezbyt często	Krwotok mózgowy[2] Drgawki (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zdarzenie naczyniowo-mózgowe[2] Encefalopatia nadciśnieniowa Przemijające napady niedokrwienne
Zaburzenia oka	Częstość nieznana	Zakrzepica naczyń siatkówki
Zaburzenia serca	Częstość nieznana	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zakrzepica żył głębokich[2] (pacjenci z nowotworami) 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] (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zatorowość płucna[2] (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Biegunka (pacjenci z nowotworami) 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	Ból stawów (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Ból stawów (pacjenci z nowotworami)
	Niezbyt często	Ból mięśni (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Ból 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 z nowotworami) Objawy grypopodobne (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Objawy grypopodobne (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Brak skuteczności substancji Obrzęk obwodowy Gorączka (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Częstość nieznana	Obecność przeciwciał przeciw erytropoetynie[1]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zakrzepice przetoki, w tym sprzętu do dializ (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)

[1]Częstość nie może być określona na podstawie badań klinicznych
[2] W tym przypadki zakończone zgonem.

Opis wybranych działań niepożądanych

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) może być powiązane ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu (patrz punkt 4.4).

U pacjentów poddawanych hemodializie wystąpiła zakrzepica przetoki, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub pacjentów z przetoką tętniczo-żylną z powikłaniami (np. stenozy, tętniaki itp.) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z nowotworami

U pacjentów z nowotworem, otrzymujących czynniki stymulujące erytropoezę, w tym epoetynę alfa, zgłaszano zwiększoną częstość zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz punkt 4.4).

Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym z wyjściowym stężeniem hemoglobiny w zakresie od 10 do 13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), częstość zakrzepowych zdarzeń naczyniowych (w większości zakrzepicy żył głębokich DVT) w łącznej populacji pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych wydawała się podobna w grupach otrzymujących różne dawki epoetyny alfa i grupie otrzymującej placebo, chociaż doświadczenie kliniczne jest ograniczone.

Ponadto u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (8,1 mmol/l) nie można wykluczyć, że leczenie epoetyną alfa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem naczyniowych zdarzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym.

4.9 Przedawkowanie

Indeks terapeutyczny epoetyny alfa jest bardzo szeroki. Przedawkowanie epoetyny alfa może spowodować skutki, które są nasileniem działań farmakologicznych tego hormonu. W przypadku wystąpienia nadmiernie dużych stężeń hemoglobiny lub wartości hematokrytu można wykonać flebotomię (krwioupust). W razie konieczności należy zapewnić dodatkowe leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne produkty stosowane w niedokrwistości, kod ATC: B03XA01

Binocrit jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Mechanizm działania

Erytropoetyna jest glikoproteiną, która jako czynnik stymulujący mitozę i hormon różnicujący stymuluje tworzenie erytrocytów z erytroidalnych komórek prekursorowych (komórek macierzystych).

Masa cząsteczkowa erytropoetyny wynosi 32 000 do 40 000 daltonów. Frakcja białkowa cząsteczki stanowi około 58% i składa się z 165 aminokwasów. Cztery łańcuchy węglowodanowe są połączone z cząsteczką białka przez trzy wiązania N-glikozydowe i jedno wiązanie O-glikozydowe. Epoetyna alfa uzyskana metodą inżynierii genetycznej jest glikozylowana i identyczna pod względem składu aminokwasowego i węglowodanowego z endogenną erytropoetyną ludzką, która została wyizolowana z moczu pacjentów z niedokrwistością.

Produkt Binocrit ma najwyższą czystość możliwą do uzyskania zgodnie z aktualną wiedzą. W szczególności w substancji czynnej w stężeniach stosowanych u ludzi nie są wykrywalne żadne pozostałości linii komórkowej używanej w procesie produkcji.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Skuteczność biologiczna epoetyny alfa została wykazana w różnych modelach zwierzęcych *in vivo* (szczury zdrowe i z niedokrwistością, myszy z policytemią). Po podaniu epoetyny alfa zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów oraz szybkość włączania ^{59}Fe.

W badaniach *in vitro* (hodowla komórek śledziony myszy) stwierdzono zwiększone wbudowywanie ^{3}H-tymidyny w jądrzaste komórki erytroidalne w śledzionie (ang. erythroid nucleated spleen cells) po inkubacji z epoetyną alfa.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przy użyciu hodowli komórek ludzkiego szpiku kostnego udało się wykazać, że epoetyna alfa stymuluje swoiście erytropoezę i nie wpływa na leukopoezę. Nie udało się wykryć działania cytotoksycznego epoetyny alfa na komórki szpiku kostnego.

Do trzech badań klinicznych kontrolowanych placebo włączono 721 pacjentów z nowotworami, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny: 389 pacjentów z nowotworami krwi (221 ze szpiczakiem mnogim, 144 z chłoniakiem złośliwym nieziarniczym i 24 z innymi nowotworami krwi) oraz 332 pacjentów z guzami litymi (piersi-172, narządu rodnego-64, płuc-23, gruczołu krokowego-22, przewodu pokarmowego-21 i innymi rodzajami guzów-30). Do dwóch dużych badań otwartych włączono 2697 pacjentów z nowotworem, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny, w tym 1895 z guzami litymi (piersi-683, płuc-260, narządu rodnego-174, przewodu pokarmowego-300 i innymi rodzajami guzów-478) oraz 802 pacjentów z nowotworami krwi.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 375 pacjentów z niedokrwistością z różnymi nowotworami z wyjątkiem nowotworów szpiku, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny, wykazano istotne zmniejszenie następstw związanych z niedokrwistością (np. uczucia zmęczenia, zmniejszenia energii i spadku aktywności) mierzonych za pomocą następujących narzędzi i skal: ogólna skala *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia* (FACT-An), skala oceny zmęczenia FACT-An i skala *Cancer Linear Analogue Scale* (CLAS). Dwa inne, mniejsze, randomizowane badania kliniczne kontrolowane placebo nie wykazały istotnej poprawy parametrów jakości życia ocenianej przy użyciu odpowiednio skali EORTC-QLQ-C30 lub skali CLAS.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który stymuluje głównie wytwarzanie erytrocytów. Receptory erytropoetynowe mogą ulegać ekspresji na powierzchni komórek różnych guzów.

Czas przeżycia i progresja guza były badane w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów, z czego cztery były kontrolowanymi placebo badaniami z podwójnie ślepą próbą , a jedno było badaniem otwartym. W badaniach brali udział pacjenci leczeni chemioterapią (dwa badania) lub wykorzystano populacje pacjentów, u których nie jest wskazane stosowanie czynników stymulujących erytropoezę: niedokrwistość u pacjentów z nowotworem nieleczonych chemioterapią oraz pacjenci z nowotworem w obrębie głowy i szyi poddawani radioterapii. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl (8,1 mmol/l); w pozostałych trzech badaniach 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l). W badaniu otwartym nie było różnicy w całkowitym czasie przeżycia między pacjentami leczonymi rekombinowaną ludzką erytropoetyną a produktami kontrolnymi. W czterech kontrolowanych placebo badaniach współczynnik ryzyka dla całkowitego czasu przeżycia wahał się w zakresie pomiędzy 1,25 i 2,47 na korzyść produktów kontrolnych. Badania te wykazały stałą, niewyjaśnioną, statystycznie znamienną nadmierną śmiertelność u pacjentów z niedokrwistością związaną z różnymi częstymi nowotworami, otrzymujących rekombinowaną ludzką erytropetynę, w porównaniu z produktami kontrolnymi. Całkowity czas przeżycia w badaniach nie mógł być zadowalająco wyjaśniony różnicami w częstości występowania zakrzepicy i powiązanych powikłań między pacjentami, którym podawano rekombinowaną ludzką erytropoetynę a pacjentami w grupie kontrolnej.

Przeprowadzono również analizę danych zebranych z poziomu pacjentów od ponad 13900 pacjentów z chorobą nowotworową (chemio-, radio-, chemioradioterapia lub brak terapii) uczestniczących w 53 kontrolowanych badaniach klinicznych różnych epoetyn. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia wykazała estymację punktową współczynnika ryzyka 1,06 na korzyść kontroli (95% CI: 1,00, 1,12; 53 badania i 13933 pacjentów), a dla pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących chemioterapię współczynnik ryzyka całkowitego czasu przeżycia wynosił 1,04 (95% CI: 0,97, 1,11; 38 badań i 10441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie

podwyższone względne ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę (patrz punkt 4.4).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą, 4038 niepoddawanych dializie pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i cukrzycą typu 2 oraz ze stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dl otrzymywało darbopoetynę alfa w celu osiągnięcia docelowego stężenia hemoglobiny 13 g/dl lub placebo (patrz punkt 4.4). W tym badaniu nie osiągnięto żadnego z pierwszorzędowych celów, którymi było wykazanie zmniejszenia ryzyka zgonów ze wszystkich przyczyn, chorobowości sercowo-naczyniowej lub schyłkowej choroby nerek (ESRD, ang. *End Stage Renal Disease*). Analiza pojedynczych składowych złożonych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (HR, ang. *Hazard Ratio*) (95% CI): zgon 1,05 (od 0,92 do 1,21), udar mózgu 1,92 (od 1,38 do 2,68), zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. *Congestive Heart Failure*) 0,89 (od 0,74 do 1,08), zawał serca (MI. ang. *Miocardial Infarction*) 0,96 (od 0,75 do 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia serca 0,84 (od 0,55 do 1,27), schyłkowa choroba nerek (ESRD) 1,02 (od 0,87 do 1,18).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność epoetyny alfa po podaniu podskórnym jest znacznie mniejsza niż po podaniu dożylnym: około 20%.

Eliminacja

Podanie dożylne

Pomiary stężenia epoetyny alfa po wielokrotnym podaniu dożylnym wykazały, że okres półtrwania wynosi około 4 godzin u zdrowych ochotników i jest nieco dłuższy u pacjentów z niewydolnością nerek - około 5 godzin. Okres półtrwania u dzieci wynosi około 6 godzin.

Podanie podskórne

Po wstrzyknięciu podskórnym stężenia epoetyny alfa w surowicy są znacznie mniejsze niż stężenia uzyskane po wstrzyknięciu dożylnym. Stężenia zwiększają się powoli i osiągają wartość maksymalną (C_{max}) po 12 do 18 godzin po podaniu dawki. (C_{max}) po podaniu podskórnym jest zawsze znacznie mniejsze od (C_{max}) po podaniu dożylnym (około 1/20 wartości).
Nie występuje kumulacja leku: stężenia pozostają takie same niezależnie od tego, czy były oznaczane 24 godziny po pierwszym wstrzyknięciu, czy 24 godziny po ostatnim wstrzyknięciu.
Ocena okresu półtrwania jest trudna w przypadku podania podskórnego i szacuje się, że wynosi około 24 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W niektórych nieklinicznych badaniach toksykologicznych prowadzonych na psach i szczurach (ale nie na małpach) leczenie epoetyną alfa wiązało się z subklinicznym włóknieniem szpiku kostnego (włóknienie szpiku kostnego jest znanym powikłaniem przewlekłej niewydolności nerek u ludzi i może być związane z wtórną nadczynnością przytarczyc lub nieznanymi czynnikami. Częstość włóknienia szpiku kostnego nie była zwiększona w badaniu obejmującym pacjentów poddawanych hemodializie, leczonych epoetyną alfa przez 3 lata w porównaniu z dopasowaną grupą kontrolną, złożoną z chorych dializowanych, nieleczonych epoetyną alfa).

W badaniach na zwierzętach wykazano, że epoetyna alfa podawana w dawkach tygodniowych przekraczających około 20 razy zalecaną dawkę tygodniową u ludzi, powodowała zmniejszenie masy ciała płodu, opóźnienie kostnienia i zwiększenie śmiertelności płodów. Zmiany te interpretuje się jako wtórne do zmniejszonego przyrostu masy ciała matki.

Epoetyna alfa nie powodowała żadnych zmian w badaniach mutagenności prowadzonych w hodowlach komórek bakterii i komórek ssaków oraz w teście mikrojąder prowadzonym *in vivo* u myszy.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań rakotwórczości. W literaturze istnieją sprzeczne doniesienia na temat potencjalnej istotnej roli erytropoetyn, jako czynników stymulujących proliferację guzów. Doniesienia te opierają się na wynikach badań *in vitro* prowadzonych na próbkach guzów ludzkich, ale ich znaczenie kliniczne jest niepewne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Disodu fosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Glicyna
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

W przypadku stosowania ambulatoryjnego pacjent może wyjąć produkt Binocrit z lodówki i przechowywać go w temperaturze do 25°C przez jeden ciągły okres do 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml roztworu w ampułko-strzykawkach (szkło typu I), z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony, z korkiem (guma z teflonową powierzchnią tłoczącą) zamknięte w blistrze.

Opakowanie zawiera 1 lub 6 ampułko-strzykawek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produktu Binocrit nie należy używać i należy go usunąć:
- jeśli płyn jest zabarwiony lub widoczne są pływające w nim cząstki;
- jeśli opakowanie utraciło szczelność;
- jeśli wiadomo lub istnieje przypuszczenie, że produkt został przypadkowo zamrożony lub
- jeśli doszło do uszkodzenia lodówki.

Ampułko-strzykawki są gotowe do użycia (patrz punkt 4.2). Nie wstrząsać ampułko-strzykawek. Ampułko-strzykawki mają wytłoczone pierścienie skalujące, umożliwiające częściowe użycie w razie potrzeby. Każdy pierścień skalujący odpowiada objętości 0,1 ml. Produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Należy pobierać tylko jedną dawkę produktu Binocrit ze strzykawki i usuwać niepotrzebny roztwór przed wstrzyknięciem.

Stosowanie ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę

Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega ukłuciu igłą. Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nadal naciskając tłok strzykawki wyjąć igłę z ciała pacjenta. Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po zwolnieniu tłoka.

Stosowanie ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

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

EU/1/07/410/001
EU/1/07/410/002
EU/1/07/410/027
EU/1/07/410/028

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Binocrit 2000 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 2000 j.m. epoetyny alfa*, co odpowiada 16,8 mikrograma na ml

1 ampułko-strzykawka o pojemności 1 ml zawiera 2000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 16,8 mikrograma epoetyny alfa. * wytwarzanej w linii komórek CHO (ang. *Chinese Hamster Ovary*) metodami rekombinacji DNA
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (płyn do wstrzykiwań)
Przezroczysty, bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie niedokrwistości objawowej związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i pediatrycznych:

- Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów pediatrycznych i dorosłych poddawanych hemodializie oraz pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej (patrz punkt 4.4).

- Leczenie ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego, której towarzyszą objawy kliniczne u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek, która nie wymaga jeszcze leczenia dializą (patrz punkt 4.4).

Leczenie niedokrwistości i zmniejszenie ilości przetoczeń krwi u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu guzów litych, chłoniaka złośliwego lub szpiczaka mnogiego oraz pacjentów, u których przetoczenie krwi może być konieczne ze względu na stan ogólny (np. stan układu krążenia, niedokrwistość na początku chemioterapii).

Produkt Binocrit może być stosowany w celu uzyskania większej ilości krwi autologicznej u pacjentów zakwalifikowanych do programu przetoczeń. Należy rozważyć jego zastosowanie w tym wskazaniu z uwagi na doniesienia o ryzyku epizodów zakrzepowo-zatorowych. Leczenie należy stosować jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina (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 Binocrit może być stosowany w celu zmniejszenia narażenia na przetoczenia krwi allogenicznej u dorosłych pacjentów bez niedoboru żelaza przed dużymi operacjami ortopedycznymi w trybie planowym, z dużym ryzykiem powikłań po przetoczeniu krwi. Zastosowanie leku należy ograniczyć do chorych z umiarkowaną niedokrwistością (np. Hb 10-13 g/dl lub 6,2-8,1 mmol/l), gdy brak możliwości dokonania przetoczenia krwi autologicznej oraz przy przewidywanej umiarkowanej utracie krwi od 900 do 1800 ml.

W postępowaniu okołooperacyjnym należy zawsze stosować zasady dobrej praktyki zarządzania produktami krwi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Binocrit należy rozpoczynać pod kontrolą lekarzy z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z powyższymi wskazaniami.

Dawkowanie

Leczenie niedokrwistości objawowej u pacjentów dorosłych i pediatrycznych z przewlekłą niewydolnością nerek:

U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek produkt leczniczy należy podawać dożylnie (patrz punkt 4.4).

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz współistniejących stanów medycznych. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego pacjenta przez lekarza.

Docelowe stężenie hemoglobiny wynosi od 10 do 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) u osób dorosłych oraz od 9,5 do 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l) u pacjentów pediatrycznych.

Należy unikać utrzymującego się stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli utrzymujące się stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę epoetyny alfa o 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną alfa w dawce o 25% mniejszej od poprzednio stosowanej.
Ze względu na różnice osobnicze czasami można obserwować stężenia hemoglobiny u poszczególnych pacjentów powyżej i poniżej pożądanego poziomu.

Należy ściśle monitorować pacjentów w celu zapewnienia, że stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka epoetyny alfa do uzyskania odpowiedniej kontroli niedokrwistości i objawów niedokrwistości.

Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy ocenić wielkość zapasów żelaza i, w razie konieczności, podawać suplementy żelaza. Ponadto przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa należy wykluczyć inne przyczyny niedokrwistości, takie jak niedobór witaminy B_{12} lub kwasu foliowego. Brak odpowiedzi na leczenie epoetyną alfa może wynikać z następujących przyczyn: niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B_{12}; zatrucie glinem; współistniejące zakażenia; procesy zapalne lub urazy; utajona utrata krwi; hemoliza oraz zwłóknienie szpiku kostnego o różnej etiologii.

Dorośli pacjenci poddawani hemodializie:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną. Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki, należy je przeprowadzić w etapach trwających co najmniej cztery tygodnie. Na każdym etapie zwiększenie lub zmniejszenie dawki podawanej 3 razy w tygodniu powinno wynosić 25 j.m./kg.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: 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 drogą dożylną.
Dostępne dane kliniczne sugerują, że pacjenci z bardzo małym początkowym stężeniem hemoglobiny (< 6 g/dl lub < 3,75 mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci z mniej zaawansowaną wyjściową niedokrwistością (Hb > 8 g/dl lub > 5 mmol/l).

Pacjenci pediatryczni poddawani hemodializie:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną. Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki, należy je przeprowadzać etapami, zmieniając dawkę podawaną 3 razy w tygodniu o 25 j.m./kg w odstępach co najmniej 4 tygodni, aż do uzyskania założonego celu terapeutycznego.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 9,5 i 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).
Zwykle dzieci o masie ciała poniżej 30 kg wymagają większych dawek podtrzymujących niż dzieci o masie ciała powyżej 30 kg i dorośli.

W badaniach klinicznych po 6 miesiącach leczenia obserwowano stosowanie następujących dawek podtrzymujących:

	Dawka (j.m./kg podawana 3x /tydzień)	
Masa ciała (kg)	Mediana	Zwykła dawka podtrzymująca
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Dostępne dane kliniczne sugerują, że pacjenci pediatryczni z bardzo małym początkowym stężeniem hemoglobiny (< 6,8 g/dl lub < 4,25 mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci z większym początkowym stężeniem hemoglobiny (> 6,8 g/dl lub > 4,25 mmol/l).

Dorośli pacjenci poddawani dializie otrzewnowej:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
Dawka początkowa 50 j.m./kg 2 razy na tydzień drogą dożylną.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 10 i 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Dawka podtrzymująca od 25 do 50 j.m./kg 2 razy na tydzień, podzielona na 2 równe wstrzyknięcia.

Pacjenci dorośli z niewydolnością nerek niewymagający jeszcze leczenia dializą:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
Dawka początkowa 50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną, następnie w razie konieczności zwiększanie dawkowania etapami o 25 j.m./kg (przy dawkowaniu 3 razy w tygodniu), aż do osiągnięcia zamierzonego celu terapeutycznego (należy to przeprowadzać w etapach co najmniej czterotygodniowych).

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 10 i 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Dawka podtrzymująca od 17 do 33 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną.
Dawkowanie maksymalne nie powinno przekraczać 200 j.m./kg 3 razy w tygodniu.

Pacjenci z niedokrwistością wywołaną chemioterapią:

Pacjentom z niedokrwistością (np. stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) epoetynę alfa należy podawać podskórnie. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz ogólnego obciążenia chorobą. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego pacjenta przez lekarza.

Ze względu na różnice osobnicze czasami można obserwować stężenia hemoglobiny u poszczególnych pacjentów powyżej i poniżej pożądanego poziomu. Wahania stężenia hemoglobiny

należy skorygować poprzez zmianę dawki, uwzględniając docelowy zakres stężenia hemoglobiny, wynoszący od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać długotrwałego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Niżej opisano wytyczne dotyczące odpowiedniego dostosowania dawki w sytuacji, gdy wartości hemoglobiny przekraczają 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Leczenie epoetyną alfa należy kontynuować przez miesiąc po zakończeniu chemioterapii.

Dawka początkowa wynosi 150 j.m./kg i jest podawana podskórnie 3 razy w tygodniu. Alternatywnie, epoetynę alfa można podać w dawce początkowej 450 j.m./kg podskórnie raz w tygodniu.

- Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o ≥ 40 000/µl względem wartości wyjściowych, należy utrzymać stosowanie dawki 150 j.m./kg 3 razy w tygodniu lub dawki 450 j.m./kg raz w tygodniu.
- Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się o mniej niż 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększy się o mniej niż 40 000/µl w stosunku do wartości wyjściowych, dawkę należy zwiększyć do 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu. Jeśli po kolejnych 4 tygodniach leczenia dawką 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu stężenie hemoglobiny zwiększy się o ≥ 1 g/dl (≥ 0,62 mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o ≥ 40 000 komórek/µl, należy utrzymać stosowanie dawki 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu. Jeśli jednak stężenie hemoglobiny zwiększy się o < 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększy się o < 40 000 komórek/µl względem wartości wyjściowych, wystąpienie odpowiedzi na podawanie epoetyny alfa jest mało prawdopodobne i leczenie należy przerwać.

Zalecany sposób dawkowania przedstawia poniższy schemat:

150 j.m./kg 3x/tydzień
lub 450 j.m./kg raz w tygodniu

przez 4 tygodnie

Zwiększenie liczby retikulocytów o ≥ 40 000/µl

lub zwiększenie Hb o ≥ 1 g/dl

Docelowe stężenie Hb
(≤ 12 g/dl)

Zwiększenie liczby retikulocytów o ≥ 40 000/µl
lub zwiększenie Hb o ≥ 1 g/dl

Zwiększenie liczby retikulocytów o
< 40 000/µl
i zwiększenie Hb o < 1 g/dl

300 j.m./kg
3x/tydzień
przez 4 tygodnie

Zwiększenie liczby retikulocytów o
< 40 000/µl
i zwiększenie Hb o < 1 g/dl

Przerwać leczenie

Należy ściśle monitorować pacjentów, by zapewnić, że stosuje się najmniejszą zatwierdzoną dawkę epoetyny alfa do uzyskania odpowiedniego opanowania objawów niedokrwistości.

Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny w zakresie 10 g/dl-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l):
Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę epoetyny alfa o około 25 do 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną alfa w dawce o 25% mniejszej od poprzedniej dawki.

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

Produkt Binocrit należy podawać dożylnie.

W okresie pobierania krwi produkt Binocrit należy podawać po zakończeniu procedury pobrania krwi.

Pacjenci z łagodną niedokrwistością (hematokryt 33-39%), wymagający przygotowania zapasu ≥ 4 jednostek krwi, powinni być leczeni produktem Binocrit w dawce 600 j.m./kg masy ciała 2 razy na tydzień przez 3 tygodnie przed zabiegiem chirurgicznym. Stosując ten schemat udało się pobrać ≥ 4 jednostki krwi od 81% pacjentów leczonych epoetyną alfa w porównaniu z 37% pacjentów, u

których stosowano placebo. Terapia epoetyną alfa zmniejszała ryzyko konieczności podania krwi homologicznej o 50% w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi epoetyny alfa.

Wszyscy pacjenci leczeni produktem Binocrit powinni otrzymywać odpowiednie dawki żelaza (np. 200 mg żelaza na dobę, doustnie) przez cały okres leczenia. Podawanie żelaza należy rozpocząć jak najwcześniej, nawet kilka tygodni przed początkiem programu transfuzji autologicznych, aby uzyskać duży zapas żelaza przed rozpoczęciem leczenia produktem Binocrit.

Pacjenci dorośli zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym:

Należy stosować podskórną drogę podania.

Zalecana dawka epoetyny alfa wynosi 600 j.m./kg, podawana co tydzień przez trzy tygodnie (dni -21, -14 i -7) przed operacją i w dniu operacji (dzień 0). Jeśli istnieją wskazania do skrócenia czasu przygotowania do operacji poniżej trzech tygodni, epoetynę alfa należy podawać w dawce 300 j.m./kg raz na dobę przez 10 kolejnych dni przed operacją, w dniu operacji i przez cztery dni po operacji. Jeśli w badaniach hematologicznych w okresie przedoperacyjnym stężenie hemoglobiny osiągnie wartość 15 g/dl (9,38 mmol/l) lub większą, podawanie epoetyny alfa należy przerwać i nie podawać kolejnych dawek.

Należy starannie sprawdzić, czy na początku leczenia u pacjentów nie występuje niedobór żelaza.

Wszyscy chorzy leczeni epoetyną alfa powinni otrzymywać w trakcie leczenia właściwą suplementację żelaza (np. doustna substytucja żelaza w dawce 200 mg Fe^{2+} na dobę). W celu uzyskania odpowiednich zapasów żelaza suplementację żelaza należy w miarę możliwości rozpocząć przed leczeniem epoetyną alfa.

Sposób podawania

Podobnie jak w przypadku innych produktów przeznaczonych do wstrzykiwań należy sprawdzić, czy roztwór nie zawiera stałych cząstek lub czy nie nastąpiła zmiana jego zabarwienia. Produkt Binocrit jest produktem sterylnym, ale nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Podawać wymaganą ilość. Produktu leczniczego nie wolno podawać w infuzji dożylnej ani mieszać z innymi produktami leczniczymi (inne informacje, patrz punkt 6.6).

Wstrzyknięcie dożylne: przez co najmniej jedną do pięciu minut, w zależności od dawki całkowitej. U chorych poddawanych hemodializie lek można podać w szybkim wstrzyknięciu (bolusie) w trakcie sesji dializoterapii przez odpowiedni port żylny w linii dializacyjnej. Alternatywnie, wstrzyknięcie można wykonać na koniec sesji dializoterapii przez dren igły wprowadzonej do przetoki, a następnie wstrzyknąć 10 ml izotonicznego roztworu soli fizjologicznej w celu przepłukania drenu i zapewnienia zadowalającego wstrzyknięcia leku do krwiobiegu.
Wolniejsze podanie jest preferowane u chorych, którzy reagują na leczenie wystąpieniem objawów grypopodobnych.

Wstrzyknięcie podskórne: zwykle podczas jednego wstrzyknięcia nie należy przekraczać maksymalnej objętości 1 ml. W przypadku większych objętości wstrzyknięcie należy wykonać w więcej niż jedno miejsce.
Wstrzyknięcia wykonuje się w kończyny lub przednią ścianę brzucha.

W sytuacjach, w których lekarz określa, że pacjent lub opiekun może bezpiecznie i skutecznie podawać produkt Binocrit podskórnie, należy zapewnić instrukcję dotyczącą prawidłowej dawki i sposobu podawania.

„Instrukcje samodzielnego wykonywania wstrzyknięcia” można znaleźć na końcu ulotki dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Produktu Binocrit ani innych produktów erytropoetyny nie należy podawać chorym, u których po leczeniu którąkolwiek erytropoetyną wystąpiła wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa (*Pure Red Cell Aplasia* – PRCA) (patrz punkt 4.4 - Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa).

- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.

- Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego, którzy nie mogą z różnych przyczyn otrzymywać właściwej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

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

Zastosowanie epoetyny alfa u chorych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym, którzy nie biorą udziału w programie autologicznej transfuzji krwi, jest przeciwwskazane u pacjentów z zaawansowaną chorobą tętnic wieńcowych, obwodowych, szyjnych lub mózgowych, w tym u chorych ze świeżym zawałem serca lub epizodem mózgowo-naczyniowym.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

U wszystkich pacjentów otrzymujących epoetynę alfa należy starannie monitorować ciśnienie tętnicze krwi i w razie konieczności podjąć leczenie w celu kontroli ciśnienia krwi. Epoetynę alfa należy stosować ostrożnie u chorych z nieleczonym, niewłaściwie leczonym lub słabo kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Konieczne może być dodanie lub zwiększenie dawek leków przeciwnadciśnieniowych. Leczenie epoetyną alfa należy przerwać w przypadku nadciśnienia tętniczego niepoddającego się kontroli.

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

U otrzymujących epoetynę alfa pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i nowotworem należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny do chwili osiągnięcia stabilnego poziomu, a następnie dokonywać pomiarów okresowych.

U wszystkich pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie hemoglobiny ze względu na potencjalnie zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i śmierci, jeśli pacjenci są leczeni przy stężeniach hemoglobiny powyżej stężenia docelowego dla danego wskazania do stosowania.

Podczas leczenia epoetyną alfa może wystąpić zależne od dawki umiarkowane zwiększenie liczby płytek krwi, utrzymujące się w prawidłowym zakresie. Zjawisko to zmniejsza się w trakcie dalszego leczenia. Ponadto zgłaszano trombocytozę powyżej prawidłowego zakresu. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi podczas pierwszych 8 tygodni leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa należy uwzględnić wszystkie inne przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, hemoliza, utrata krwi, niedobory witaminy B_{12} lub kwasu foliowego) i rozpocząć ich leczenie. W większości przypadków stężenie ferrytyny w surowicy zmniejsza się wraz ze zwiększeniem hematokrytu. W celu uzyskania optymalnej odpowiedzi na epoetynę alfa należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza w ustroju:
- u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi poniżej 100 ng/ml, zaleca się suplementację żelaza, np. 200-300 mg Fe^{2+}/dobę doustnie (100-200 mg Fe^{2+}/dobę u pacjentów pediatrycznych)
- u wszystkich pacjentów z nowotworami, u których wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się doustną suplementację żelaza w dawce 200-300 mg Fe^{2+}/dobę.

W przypadku podejmowania decyzji o zwiększeniu dawki epoetyny alfa u chorych z nowotworami należy również starannie rozważyć wszystkie powyższe dodatkowe czynniki niedokrwistości.

Bardzo rzadko u pacjentów leczonych epoetyną alfa obserwowano rozwój lub nasilenie porfirii. Epoetynę alfa należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z porfirią.

W celu poprawy możliwości identyfikacji czynników stymulujących erytropoezę (ang. *erythropoiesis-stimulating agents*, ESA) nazwę podawanego ESA należy wyraźnie zanotować (lub określić) w aktach pacjenta.

Przestawianie pacjentów z jednego leku z grupy ESA na inny należy wykonywać wyłącznie pod właściwym nadzorem.

Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa (PRCA)

PRCA zależna od przeciwciał była bardzo rzadko opisywana po leczeniu erytropoetyną podawaną podskórnie przez miesiące lub lata, głównie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Zgłaszano również przypadki u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem i rybawiryną podczas równoczesnego stosowania epoetyn. Produkt Binocrit nie jest dopuszczony do leczenia niedokrwistości związanej z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

U pacjentów, u których wystąpi nagły brak skuteczności leku, określany jako zmniejszenie stężenia hemoglobiny (o 1 do 2 g/dl lub 0,62 do 1,25 mmol/l na miesiąc) ze zwiększeniem liczby wymaganych przetoczeń, należy skontrolować liczbę retikulocytów i zbadać typowe przyczyny braku odpowiedzi na leczenie (np. niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B_{12}, zatrucie glinem, zakażenie lub zapalenie, utrata krwi i hemoliza).

Paradoksalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny i rozwój ciężkiej niedokrwistości powiązanej z małą liczbą retikulocytów powinny prowadzić do przerwania leczenia produktem Binocrit i oznaczenia przeciwciał przeciwko erytropoetynie. Należy również rozważyć wykonanie badania szpiku kostnego celem rozpoznania PRCA.

Nie należy rozpoczynać innego leczenia ESA ze względu na ryzyko reakcji krzyżowej.

Leczenie niedokrwistości objawowej u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży z przewlekłą niewydolnością nerek

Dane o immunogenności produktu Binocrit w przypadku podania podskórnego pacjentom zagrożonym PRCA zależną od przeciwciał (tzn. pacjentom z niedokrwistością pochodzenia nerkowego) są niewystarczające. Z tego powodu pacjentom z niedokrwistością pochodzenia nerkowego produkt leczniczy należy podawać dożylnie.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek szybkość przyrostu stężenia hemoglobiny powinna wynosić około 1 g/dl (0,62 mmol/l) na miesiąc i nie powinna przekraczać 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc w celu zminimalizowania ryzyka zwiększenia nadciśnienia tętniczego.

Stężenie hemoglobiny

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu, ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych lub naczyniowo-mózgowych, w tym udaru mózgu, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały znamiennych korzyści związanych z podawaniem epoetyny, gdy stężenie hemoglobiny wzrosło ponad poziom konieczny do kontrolowania objawów niedokrwistości i do uniknięcia przetaczania krwi.

U pacjentów poddawanych hemodializie wystąpiła zakrzepica przetoki, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub pacjentów z przetoką tętniczo-żylną z powikłaniami (np. stenozy, tętniaki itp.). U takich pacjentów zalecana jest wczesna rewizja przetoki i profilaktyka zakrzepicy, na przykład przez podanie kwasu acetylosalicylowego.

W pojedynczych przypadkach obserwowano hiperkaliemię, chociaż nie ustalono związku przyczynowego. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy monitorować stężenie elektrolitów w surowicy. W przypadku stwierdzenia zwiększonego lub rosnącego stężenia potasu w surowicy, oprócz właściwego leczenia hiperkaliemii należy rozważyć przerwanie stosowania epoetyny alfa do czasu wyrównania stężenia potasu w surowicy.

Często podczas hemodializy w trakcie leczenia epoetyną alfa konieczne jest zwiększenie dawki heparyny na skutek zwiększenia hematokrytu. Brak optymalnej heparynizacji może spowodować zablokowanie systemu dializacyjnego.

Z dotychczas dostępnych danych wynika, że wyrównanie niedokrwistości epoetyną alfa u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek niepoddawanych jeszcze dializie nie przyspiesza postępu niewydolności nerek.

Leczenie pacjentów z niedokrwistością wywołaną chemioterapią

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu, które stymulują głównie wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetynowe mogą ulegać ekspresji na powierzchniach komórek różnych guzów. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu zachodzi obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów. W kilku kontrolowanych badaniach nie wykazano, że epoetyny poprawiają całkowity czas przeżycia lub zmniejszają ryzyko progresji guza u pacjentów z niedokrwistością związaną z rakiem.

W kontrolowanych badaniach klinicznych zastosowanie epoetyny alfa i innych ESA wykazało:

- zmniejszoną kontrolę lokoregionalną u poddawanych radioterapii pacjentów z zaawansowanym rakiem głowy i szyi, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 14 g/dl (8,7 mmol/l),

- skrócony całkowity czas przeżycia i zwiększony odsetek zgonów związanych z progresją choroby po 4 miesiącach u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi otrzymujących chemioterapię, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),

- zwiększone ryzyko zgonu w przypadku podawania ESA w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą złośliwą, którzy nie otrzymują ani chemioterapii, ani nie są poddawani radioterapii. Czynniki stymulujące erytropoezę nie są zalecane do stosowania w tej grupie pacjentów.

W związku z powyższym, w niektórych sytuacjach klinicznych transfuzje krwi powinny być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzję o podawaniu rekombinowanej erytropoetyny należy podejmować w oparciu o ocenę stosunku korzyści i ryzyka z udziałem danego pacjenta, uwzględniając również specyficzny kontekst kliniczny. Czynniki, które należy uwzględnić w tej ocenie, powinny obejmować rodzaj nowotworu i jego stadium; stopień niedokrwistości; przewidywaną długość życia; środowisko, w którym pacjent jest leczony oraz preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).
Podczas oceny zasadności leczenia epoetyną alfa pacjentów z nowotworem otrzymujących chemioterapię (pacjenci, którzy mogą wymagać przetoczenia krwi) należy uwzględnić trwające 2 do 3 tygodni opóźnienie między podaniem epoetyny alfa a pojawieniem się erytrocytów indukowanych podaniem erytropoetyny.

Ponieważ u pacjentów z nowotworem otrzymujących środki stymulujące erytropoezę obserwowano zwiększoną częstość zaburzeń zakrzepowych (patrz punkt 4.8), należy starannie rozważyć stosunek tego ryzyka względem korzyści wynikających z leczenia (epoetyną alfa). Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z nowotworem i zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych, takich jak pacjenci z otyłością i pacjenci z zaburzeniami zakrzepowymi w wywiadzie (np. zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną). Badanie naukowe (badanie BEST) z udziałem kobiet z rakiem piersi z przerzutami miało za zadanie ustalenie, czy leczenie epoetyną alfa wykraczające poza wyrównanie

niedokrwistości może poprawić wyniki leczenia. W tym badaniu częstość zakończonych zgonem zaburzeń zakrzepowo-zatorowych była większa u pacjentek otrzymujących epoetynę alfa niż u pacjentek otrzymujących placebo (patrz punkt 5.1).

Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego w programie autologicznego przetoczenia krwi

Należy przestrzegać wszystkich specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z procedurami przedoperacyjnych autologicznych przetoczeń krwi, szczególnie z rutynowymi procedurami uzupełniania objętości krwi.

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym należy ustalić przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa przyczynę niedokrwistości i, jeśli to możliwe, wdrożyć odpowiednie leczenie. W tej populacji może występować ryzyko zaburzeń zakrzepowych i należy starannie rozważyć tę możliwość wobec korzyści wynikających z leczenia w tej grupie pacjentów.

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym powinni otrzymywać odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową, ponieważ u chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym mogą wystąpić zaburzenia zakrzepowe i naczyniowe, zwłaszcza u osób z istniejącą chorobą sercowo-naczyniową. Ponadto należy podjąć szczególne środki ostrożności u pacjentów ze skłonnością do rozwoju zakrzepicy żył głębokich. Również u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l) nie można wykluczyć, że leczenie epoetyną alfa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych/naczyniowych w okresie pooperacyjnym. Z tego względu leku nie należy stosować u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

Substancje pomocnicze

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułko-strzykawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów, że leczenie epoetyną alfa zmienia metabolizm innych produktów leczniczych. Jednak ze względu na wiązanie cyklosporyny z erytrocytami istnieje możliwość wystąpienia interakcji substancji. Jeśli epoetyna alfa podawana jest jednocześnie z cyklosporyną, należy kontrolować stężenie cyklosporyny we krwi i skorygować jej dawkę w razie zwiększenia hematokrytu.

Brak dowodów na interakcję między epoetyną alfa i czynnikiem stymulującym powstawanie granulocytów (G-CSF) lub czynnikiem stymulującym powstawanie granulocytów i makrofagów (GM-CSF) w odniesieniu do różnicowania hematologicznego lub proliferacji komórek guza uzyskanych drogą biopsji, ocenianych w badaniach *in vitro*.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania epoetyny alfa u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).
W rezultacie:

- U pacjentek z przewlekłą niewydolnością nerek produkt Binocrit należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalna korzyść przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.
- Nie zaleca się stosowania epoetyny alfa u kobiet w ciąży zakwalifikowanych do programu autologicznego przetoczenia krwi.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy egzogenna epoetyna alfa przenika do mleka ludzkiego.

Epoetynę alfa należy stosować z zachowaniem ostrożności u kobiet karmiących piersią. Należy podjąć decyzję, czy kontynuować/przerwać karmienie piersią lub czy kontynuować/przerwać podawanie epoetyny alfa, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia epoetyną alfa dla matki.

Nie zaleca się stosowania epoetyny alfa u kobiet karmiących piersią zakwalifikowanych do programu autologicznego przetoczenia krwi.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Binocrit nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U pacjentów z nowotworem i u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek najczęściej występującym działaniem niepożądanym podczas leczenia epoetyną alfa jest zależne od dawki podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego krwi. Należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi, szczególnie na początku leczenia (patrz punkt 4.4). Inne częste działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych epoetyny alfa to zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, drgawki, biegunka, nudności, ból głowy, objawy grypopodobne, gorączka, wysypka i wymioty. Objawy grypopodobne, obejmujące bóle głowy, bóle stawów, bóle mięśni i gorączkę, mogą wystąpić zwłaszcza na początku leczenia. Ich częstość może być różna w zależności od wskazania (patrz tabela niżej).

Ciężkie działania niepożądane obejmują zakrzepicę żylną i tętniczą oraz zatorowość (w tym przypadki śmiertelne), takie jak zakrzepica żył głębokich, zatory płucne, zakrzepica tętnicza (w tym zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego), zakrzepica naczyń siatkówki i zakrzepica przetoki (w tym sprzęt do dializ). Ponadto w badaniach klinicznych epoetyny alfa zgłaszano występowanie zdarzeń naczyniowo-mózgowych (w tym zawał mózgu i krwotok mózgowy) i przemijających napadów niedokrwiennych.

Zgłaszano występowanie tętniaków.

Obserwowano reakcje nadwrażliwości, obejmujące przypadki wysypki, pokrzywki, reakcję anafilaktyczną i obrzęk naczynioruchowy.

Podczas leczenia epoetyną alfa pacjentów z uprzednio prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi występował również przełom nadciśnieniowy z encefalopatią i drgawkami, wymagający natychmiastowej interwencji lekarskiej i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

Bardzo rzadko (w <1/10 000 przypadkach na pacjentorok) zgłaszano występowanie zależnej od przeciwciał aplazji czystoczerwonokrwinkowej po miesiącach lub latach leczenia epoetyną alfa (patrz punkt 4.4).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania epoetyny alfa oceniano u 142 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i u 765 pacjentów z nowotworem, uczestniczących w kontrolowanych placebo rejestracyjnych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą. Działania niepożądane zgłaszane

przez ≥ 0,2% leczonych epoetyną alfa pacjentów w tych badaniach, w dodatkowych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu są wymienione niżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Częstości określono jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działanie niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Nadpłytkowość (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zależna od przeciwciał aplazja czystoczerwonokrwinkowa[1] Nadpłytkowość (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Reakcja anafilaktyczna Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy (pacjenci z nowotworami)
	Często	Drgawki (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Ból głowy (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Udar mózgu
	Niezbyt często	Krwotok mózgowy[2] Drgawki (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zdarzenie naczyniowo-mózgowe[2] Encefalopatia nadciśnieniowa Przemijające napady niedokrwienne
Zaburzenia oka	Częstość nieznana	Zakrzepica naczyń siatkówki
Zaburzenia serca	Częstość nieznana	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zakrzepica żył głębokich[2] (pacjenci z nowotworami) 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] (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zatorowość płucna[2] (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Biegunka (pacjenci z nowotworami) 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	Ból stawów (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Ból stawów (pacjenci z nowotworami)
	Niezbyt często	Ból mięśni (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Ból 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 z nowotworami) Objawy grypopodobne (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Objawy grypopodobne (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Brak skuteczności substancji Obrzęk obwodowy Gorączka (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Częstość nieznana	Obecność przeciwciał przeciw erytropoetynie[1]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zakrzepice przetoki, w tym sprzętu do dializ (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)

[1]Częstość nie może być określona na podstawie badań klinicznych
[2] W tym przypadki zakończone zgonem.

Opis wybranych działań niepożądanych

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) może być powiązane ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu (patrz punkt 4.4).

U pacjentów poddawanych hemodializie wystąpiła zakrzepica przetoki, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub pacjentów z przetoką tętniczo-żylną z powikłaniami (np. stenozy, tętniaki itp.) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z nowotworami

U pacjentów z nowotworem, otrzymujących czynniki stymulujące erytropoezę, w tym epoetynę alfa, zgłaszano zwiększoną częstość zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz punkt 4.4).

Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym z wyjściowym stężeniem hemoglobiny w zakresie od 10 do 13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), częstość zakrzepowych zdarzeń naczyniowych (w większości zakrzepicy żył głębokich DVT) w łącznej populacji pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych wydawała się podobna w grupach otrzymujących różne dawki epoetyny alfa i grupie otrzymującej placebo, chociaż doświadczenie kliniczne jest ograniczone.

Ponadto u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (8,1 mmol/l) nie można wykluczyć, że leczenie epoetyną alfa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem naczyniowych zdarzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym.

4.9 Przedawkowanie

Indeks terapeutyczny epoetyny alfa jest bardzo szeroki. Przedawkowanie epoetyny alfa może spowodować skutki, które są nasileniem działań farmakologicznych tego hormonu. W przypadku wystąpienia nadmiernie dużych stężeń hemoglobiny lub wartości hematokrytu można wykonać flebotomię (krwioupust). W razie konieczności należy zapewnić dodatkowe leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne produkty stosowane w niedokrwistości, kod ATC: B03XA01

Binocrit jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Mechanizm działania

Erytropoetyna jest glikoproteiną, która jako czynnik stymulujący mitozę i hormon różnicujący stymuluje tworzenie erytrocytów z erytroidalnych komórek prekursorowych (komórek macierzystych).

Masa cząsteczkowa erytropoetyny wynosi 32 000 do 40 000 daltonów. Frakcja białkowa cząsteczki stanowi około 58% i składa się z 165 aminokwasów. Cztery łańcuchy węglowodanowe są połączone z cząsteczką białka przez trzy wiązania N-glikozydowe i jedno wiązanie O-glikozydowe. Epoetyna alfa uzyskana metodą inżynierii genetycznej jest glikozylowana i identyczna pod względem składu aminokwasowego i węglowodanowego z endogenną erytropoetyną ludzką, która została wyizolowana z moczu pacjentów z niedokrwistością.

Produkt Binocrit ma najwyższą czystość możliwą do uzyskania zgodnie z aktualną wiedzą. W szczególności w substancji czynnej w stężeniach stosowanych u ludzi nie są wykrywalne żadne pozostałości linii komórkowej używanej w procesie produkcji.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Skuteczność biologiczna epoetyny alfa została wykazana w różnych modelach zwierzęcych *in vivo* (szczury zdrowe i z niedokrwistością, myszy z policytemią). Po podaniu epoetyny alfa zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów oraz szybkość włączania ^{59}Fe.

W badaniach *in vitro* (hodowla komórek śledziony myszy) stwierdzono zwiększone wbudowywanie ^{3}H-tymidyny w jądrzaste komórki erytroidalne w śledzionie (ang. erythroid nucleated spleen cells) po inkubacji z epoetyną alfa.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przy użyciu hodowli komórek ludzkiego szpiku kostnego udało się wykazać, że epoetyna alfa stymuluje swoiście erytropoezę i nie wpływa na leukopoezę. Nie udało się wykryć działania cytotoksycznego epoetyny alfa na komórki szpiku kostnego.

Do trzech badań klinicznych kontrolowanych placebo włączono 721 pacjentów z nowotworami, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny: 389 pacjentów z nowotworami krwi (221 ze szpiczakiem mnogim, 144 z chłoniakiem złośliwym nieziarniczym i 24 z innymi nowotworami krwi) oraz 332 pacjentów z guzami litymi (piersi-172, narządu rodnego-64, płuc-23, gruczołu krokowego-22, przewodu pokarmowego-21 i innymi rodzajami guzów-30). Do dwóch dużych badań otwartych włączono 2697 pacjentów z nowotworem, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny, w tym 1895 z guzami litymi (piersi-683, płuc-260, narządu rodnego-174, przewodu pokarmowego-300 i innymi rodzajami guzów-478) oraz 802 pacjentów z nowotworami krwi.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 375 pacjentów z niedokrwistością z różnymi nowotworami z wyjątkiem nowotworów szpiku, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny, wykazano istotne zmniejszenie następstw związanych z niedokrwistością (np. uczucia zmęczenia, zmniejszenia energii i spadku aktywności) mierzonych za pomocą następujących narzędzi i skal: ogólna skala *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia* (FACT-An), skala oceny zmęczenia FACT-An i skala *Cancer Linear Analogue Scale* (CLAS). Dwa inne, mniejsze, randomizowane badania kliniczne kontrolowane placebo nie wykazały istotnej poprawy parametrów jakości życia ocenianej przy użyciu odpowiednio skali EORTC-QLQ-C30 lub skali CLAS.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który stymuluje głównie wytwarzanie erytrocytów. Receptory erytropoetynowe mogą ulegać ekspresji na powierzchni komórek różnych guzów.

Czas przeżycia i progresja guza były badane w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów, z czego cztery były kontrolowanymi placebo badaniami z podwójnie ślepą próbą , a jedno było badaniem otwartym. W badaniach brali udział pacjenci leczeni chemioterapią (dwa badania) lub wykorzystano populacje pacjentów, u których nie jest wskazane stosowanie czynników stymulujących erytropoezę: niedokrwistość u pacjentów z nowotworem nieleczonych chemioterapią oraz pacjenci z nowotworem w obrębie głowy i szyi poddawani radioterapii. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl (8,1 mmol/l); w pozostałych trzech badaniach 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l). W badaniu otwartym nie było różnicy w całkowitym czasie przeżycia między pacjentami leczonymi rekombinowaną ludzką erytropoetyną a produktami kontrolnymi. W czterech kontrolowanych placebo badaniach współczynnik ryzyka dla całkowitego czasu przeżycia wahał się w zakresie pomiędzy 1,25 i 2,47 na korzyść produktów kontrolnych. Badania te wykazały stałą, niewyjaśnioną, statystycznie znamienną nadmierną śmiertelność u pacjentów z niedokrwistością związaną z różnymi częstymi nowotworami, otrzymujących rekombinowaną ludzką erytropetynę, w porównaniu z produktami kontrolnymi. Całkowity czas przeżycia w badaniach nie mógł być zadowalająco wyjaśniony różnicami w częstości występowania zakrzepicy i powiązanych powikłań między pacjentami, którym podawano rekombinowaną ludzką erytropoetynę a pacjentami w grupie kontrolnej.

Przeprowadzono również analizę danych zebranych z poziomu pacjentów od ponad 13900 pacjentów z chorobą nowotworową (chemio-, radio-, chemioradioterapia lub brak terapii) uczestniczących w 53 kontrolowanych badaniach klinicznych różnych epoetyn. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia wykazała estymację punktową współczynnika ryzyka 1,06 na korzyść kontroli (95% CI: 1,00, 1,12; 53 badania i 13933 pacjentów), a dla pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących chemioterapię współczynnik ryzyka całkowitego czasu przeżycia wynosił 1,04 (95% CI: 0,97, 1,11; 38 badań i 10441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie

podwyższone względne ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę (patrz punkt 4.4).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą, 4038 niepoddawanych dializie pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i cukrzycą typu 2 oraz ze stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dl otrzymywało darbopoetynę alfa w celu osiągnięcia docelowego stężenia hemoglobiny 13 g/dl lub placebo (patrz punkt 4.4). W tym badaniu nie osiągnięto żadnego z pierwszorzędowych celów, którymi było wykazanie zmniejszenia ryzyka zgonów ze wszystkich przyczyn, chorobowości sercowo-naczyniowej lub schyłkowej choroby nerek (ESRD, ang. *End Stage Renal Disease*). Analiza pojedynczych składowych złożonych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (HR, ang. *Hazard Ratio*) (95% CI): zgon 1,05 (od 0,92 do 1,21), udar mózgu 1,92 (od 1,38 do 2,68), zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. *Congestive Heart Failure*) 0,89 (od 0,74 do 1,08), zawał serca (MI. ang. *Miocardial Infarction*) 0,96 (od 0,75 do 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia serca 0,84 (od 0,55 do 1,27), schyłkowa choroba nerek (ESRD) 1,02 (od 0,87 do 1,18).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność epoetyny alfa po podaniu podskórnym jest znacznie mniejsza niż po podaniu dożylnym: około 20%.

Eliminacja

Podanie dożylne

Pomiary stężenia epoetyny alfa po wielokrotnym podaniu dożylnym wykazały, że okres półtrwania wynosi około 4 godzin u zdrowych ochotników i jest nieco dłuższy u pacjentów z niewydolnością nerek - około 5 godzin. Okres półtrwania u dzieci wynosi około 6 godzin.

Podanie podskórne

Po wstrzyknięciu podskórnym stężenia epoetyny alfa w surowicy są znacznie mniejsze niż stężenia uzyskane po wstrzyknięciu dożylnym. Stężenia zwiększają się powoli i osiągają wartość maksymalną (C_{max}) po 12 do 18 godzin po podaniu dawki. (C_{max}) po podaniu podskórnym jest zawsze znacznie mniejsze od (C_{max}) po podaniu dożylnym (około 1/20 wartości).
Nie występuje kumulacja leku: stężenia pozostają takie same niezależnie od tego, czy były oznaczane 24 godziny po pierwszym wstrzyknięciu, czy 24 godziny po ostatnim wstrzyknięciu.
Ocena okresu półtrwania jest trudna w przypadku podania podskórnego i szacuje się, że wynosi około 24 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W niektórych nieklinicznych badaniach toksykologicznych prowadzonych na psach i szczurach (ale nie na małpach) leczenie epoetyną alfa wiązało się z subklinicznym włóknieniem szpiku kostnego (włóknienie szpiku kostnego jest znanym powikłaniem przewlekłej niewydolności nerek u ludzi i może być związane z wtórną nadczynnością przytarczyc lub nieznanymi czynnikami. Częstość włóknienia szpiku kostnego nie była zwiększona w badaniu obejmującym pacjentów poddawanych hemodializie, leczonych epoetyną alfa przez 3 lata w porównaniu z dopasowaną grupą kontrolną, złożoną z chorych dializowanych, nieleczonych epoetyną alfa).

W badaniach na zwierzętach wykazano, że epoetyna alfa podawana w dawkach tygodniowych przekraczających około 20 razy zalecaną dawkę tygodniową u ludzi, powodowała zmniejszenie masy ciała płodu, opóźnienie kostnienia i zwiększenie śmiertelności płodów. Zmiany te interpretuje się jako wtórne do zmniejszonego przyrostu masy ciała matki.

Epoetyna alfa nie powodowała żadnych zmian w badaniach mutagenności prowadzonych w hodowlach komórek bakterii i komórek ssaków oraz w teście mikrojąder prowadzonym *in vivo* u myszy.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań rakotwórczości. W literaturze istnieją sprzeczne doniesienia na temat potencjalnej istotnej roli erytropoetyn, jako czynników stymulujących proliferację guzów. Doniesienia te opierają się na wynikach badań *in vitro* prowadzonych na próbkach guzów ludzkich, ale ich znaczenie kliniczne jest niepewne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Disodu fosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Glicyna
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

W przypadku stosowania ambulatoryjnego pacjent może wyjąć produkt Binocrit z lodówki i przechowywać go w temperaturze do 25°C przez jeden ciągły okres do 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 ml roztworu w ampułko-strzykawkach (szkło typu I), z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony, z korkiem (guma z teflonową powierzchnią tłoczącą) zamknięte w blistrze.

Opakowanie zawiera 1 lub 6 ampułko-strzykawek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produktu Binocrit nie należy używać i należy go usunąć:
- jeśli płyn jest zabarwiony lub widoczne są pływające w nim cząstki;
- jeśli opakowanie utraciło szczelność;
- jeśli wiadomo lub istnieje przypuszczenie, że produkt został przypadkowo zamrożony lub
- jeśli doszło do uszkodzenia lodówki.

Ampułko-strzykawki są gotowe do użycia (patrz punkt 4.2). Nie wstrząsać ampułko-strzykawek. Ampułko-strzykawki mają wytłoczone pierścienie skalujące, umożliwiające częściowe użycie w razie potrzeby. Każdy pierścień skalujący odpowiada objętości 0,1 ml. Produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Należy pobierać tylko jedną dawkę produktu Binocrit ze strzykawki i usuwać niepotrzebny roztwór przed wstrzyknięciem.

Stosowanie ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę

Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega ukłuciu igłą. Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nadal naciskając tłok strzykawki wyjąć igłę z ciała pacjenta. Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po zwolnieniu tłoka.

Stosowanie ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

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

EU/1/07/410/003
EU/1/07/410/004
EU/1/07/410/029
EU/1/07/410/030

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Binocrit 3000 j.m./0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 10 000 j.m. epoetyny alfa*, co odpowiada 84,0 mikrograma na ml

1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,3 ml zawiera 3000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 25,2 mikrograma epoetyny alfa. * wytwarzanej w linii komórek CHO (ang. *Chinese Hamster Ovary*) metodami rekombinacji DNA
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (płyn do wstrzykiwań)
Przezroczysty, bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie niedokrwistości objawowej związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i pediatrycznych:

- Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów pediatrycznych i dorosłych poddawanych hemodializie oraz pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej (patrz punkt 4.4).

- Leczenie ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego, której towarzyszą objawy kliniczne u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek, która nie wymaga jeszcze leczenia dializą (patrz punkt 4.4).

Leczenie niedokrwistości i zmniejszenie ilości przetoczeń krwi u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu guzów litych, chłoniaka złośliwego lub szpiczaka mnogiego oraz pacjentów, u których przetoczenie krwi może być konieczne ze względu na stan ogólny (np. stan układu krążenia, niedokrwistość na początku chemioterapii).

Produkt Binocrit może być stosowany w celu uzyskania większej ilości krwi autologicznej u pacjentów zakwalifikowanych do programu przetoczeń. Należy rozważyć jego zastosowanie w tym wskazaniu z uwagi na doniesienia o ryzyku epizodów zakrzepowo-zatorowych. Leczenie należy stosować jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina (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 Binocrit może być stosowany w celu zmniejszenia narażenia na przetoczenia krwi allogenicznej u dorosłych pacjentów bez niedoboru żelaza przed dużymi operacjami ortopedycznymi w trybie planowym, z dużym ryzykiem powikłań po przetoczeniu krwi. Zastosowanie leku należy ograniczyć do chorych z umiarkowaną niedokrwistością (np. Hb 10-13 g/dl lub 6,2-8,1 mmol/l), gdy brak możliwości dokonania przetoczenia krwi autologicznej oraz przy przewidywanej umiarkowanej utracie krwi od 900 do 1800 ml.

W postępowaniu okołooperacyjnym należy zawsze stosować zasady dobrej praktyki zarządzania produktami krwi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Binocrit należy rozpoczynać pod kontrolą lekarzy z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z powyższymi wskazaniami.

Dawkowanie

Leczenie niedokrwistości objawowej u pacjentów dorosłych i pediatrycznych z przewlekłą niewydolnością nerek:

U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek produkt leczniczy należy podawać dożylnie (patrz punkt 4.4).

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz współistniejących stanów medycznych. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego pacjenta przez lekarza.

Docelowe stężenie hemoglobiny wynosi od 10 do 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) u osób dorosłych oraz od 9,5 do 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l) u pacjentów pediatrycznych.

Należy unikać utrzymującego się stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli utrzymujące się stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę epoetyny alfa o 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną alfa w dawce o 25% mniejszej od poprzednio stosowanej.
Ze względu na różnice osobnicze czasami można obserwować stężenia hemoglobiny u poszczególnych pacjentów powyżej i poniżej pożądanego poziomu.

Należy ściśle monitorować pacjentów w celu zapewnienia, że stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka epoetyny alfa do uzyskania odpowiedniej kontroli niedokrwistości i objawów niedokrwistości.

Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy ocenić wielkość zapasów żelaza i, w razie konieczności, podawać suplementy żelaza. Ponadto przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa należy wykluczyć inne przyczyny niedokrwistości, takie jak niedobór witaminy B_{12} lub kwasu foliowego. Brak odpowiedzi na leczenie epoetyną alfa może wynikać z następujących przyczyn: niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B_{12}; zatrucie glinem; współistniejące zakażenia; procesy zapalne lub urazy; utajona utrata krwi; hemoliza oraz zwłóknienie szpiku kostnego o różnej etiologii.

Dorośli pacjenci poddawani hemodializie:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną. Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki, należy je przeprowadzić w etapach trwających co najmniej cztery tygodnie. Na każdym etapie zwiększenie lub zmniejszenie dawki podawanej 3 razy w tygodniu powinno wynosić 25 j.m./kg.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: 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 drogą dożylną.
Dostępne dane kliniczne sugerują, że pacjenci z bardzo małym początkowym stężeniem hemoglobiny (< 6 g/dl lub < 3,75 mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci z mniej zaawansowaną wyjściową niedokrwistością (Hb > 8 g/dl lub > 5 mmol/l).

Pacjenci pediatryczni poddawani hemodializie:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną. Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki, należy je przeprowadzać etapami, zmieniając dawkę podawaną 3 razy w tygodniu o 25 j.m./kg w odstępach co najmniej 4 tygodni, aż do uzyskania założonego celu terapeutycznego.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 9,5 i 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).
Zwykle dzieci o masie ciała poniżej 30 kg wymagają większych dawek podtrzymujących niż dzieci o masie ciała powyżej 30 kg i dorośli.

W badaniach klinicznych po 6 miesiącach leczenia obserwowano stosowanie następujących dawek podtrzymujących:

	Dawka (j.m./kg podawana 3x /tydzień)	
Masa ciała (kg)	Mediana	Zwykła dawka podtrzymująca
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Dostępne dane kliniczne sugerują, że pacjenci pediatryczni z bardzo małym początkowym stężeniem hemoglobiny (< 6,8 g/dl lub < 4,25 mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci z większym początkowym stężeniem hemoglobiny (> 6,8 g/dl lub > 4,25 mmol/l).

Dorośli pacjenci poddawani dializie otrzewnowej:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
Dawka początkowa 50 j.m./kg 2 razy na tydzień drogą dożylną.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 10 i 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Dawka podtrzymująca od 25 do 50 j.m./kg 2 razy na tydzień, podzielona na 2 równe wstrzyknięcia.

Pacjenci dorośli z niewydolnością nerek niewymagający jeszcze leczenia dializą:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
Dawka początkowa 50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną, następnie w razie konieczności zwiększanie dawkowania etapami o 25 j.m./kg (przy dawkowaniu 3 razy w tygodniu), aż do osiągnięcia zamierzonego celu terapeutycznego (należy to przeprowadzać w etapach co najmniej czterotygodniowych).

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 10 i 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Dawka podtrzymująca od 17 do 33 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną.
Dawkowanie maksymalne nie powinno przekraczać 200 j.m./kg 3 razy w tygodniu.

Pacjenci z niedokrwistością wywołaną chemioterapią:

Pacjentom z niedokrwistością (np. stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) epoetynę alfa należy podawać podskórnie. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz ogólnego obciążenia chorobą. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego pacjenta przez lekarza.

Ze względu na różnice osobnicze czasami można obserwować stężenia hemoglobiny u poszczególnych pacjentów powyżej i poniżej pożądanego poziomu. Wahania stężenia hemoglobiny

należy skorygować poprzez zmianę dawki, uwzględniając docelowy zakres stężenia hemoglobiny, wynoszący od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać długotrwałego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Niżej opisano wytyczne dotyczące odpowiedniego dostosowania dawki w sytuacji, gdy wartości hemoglobiny przekraczają 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Leczenie epoetyną alfa należy kontynuować przez miesiąc po zakończeniu chemioterapii.

Dawka początkowa wynosi 150 j.m./kg i jest podawana podskórnie 3 razy w tygodniu. Alternatywnie, epoetynę alfa można podać w dawce początkowej 450 j.m./kg podskórnie raz w tygodniu.

- Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o ≥ 40 000/µl względem wartości wyjściowych, należy utrzymać stosowanie dawki 150 j.m./kg 3 razy w tygodniu lub dawki 450 j.m./kg raz w tygodniu.
- Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się o mniej niż 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększy się o mniej niż 40 000/µl w stosunku do wartości wyjściowych, dawkę należy zwiększyć do 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu. Jeśli po kolejnych 4 tygodniach leczenia dawką 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu stężenie hemoglobiny zwiększy się o ≥ 1 g/dl (≥ 0,62 mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o ≥ 40 000 komórek/µl, należy utrzymać stosowanie dawki 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu. Jeśli jednak stężenie hemoglobiny zwiększy się o < 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększy się o < 40 000 komórek/µl względem wartości wyjściowych, wystąpienie odpowiedzi na podawanie epoetyny alfa jest mało prawdopodobne i leczenie należy przerwać.

Zalecany sposób dawkowania przedstawia poniższy schemat:

150 j.m./kg 3x/tydzień
lub 450 j.m./kg raz w tygodniu

przez 4 tygodnie

Zwiększenie liczby retikulocytów o ≥ 40 000/µl

lub zwiększenie Hb o ≥ 1 g/dl

Docelowe stężenie Hb
(≤ 12 g/dl)

Zwiększenie liczby retikulocytów o ≥ 40 000/µl
lub zwiększenie Hb o ≥ 1 g/dl

Zwiększenie liczby retikulocytów o
< 40 000/µl
i zwiększenie Hb o < 1 g/dl

300 j.m./kg
3x/tydzień
przez 4 tygodnie

Zwiększenie liczby retikulocytów o
< 40 000/µl
i zwiększenie Hb o < 1 g/dl

Przerwać leczenie

Należy ściśle monitorować pacjentów, by zapewnić, że stosuje się najmniejszą zatwierdzoną dawkę epoetyny alfa do uzyskania odpowiedniego opanowania objawów niedokrwistości.

Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny w zakresie 10 g/dl-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l):
Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę epoetyny alfa o około 25 do 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną alfa w dawce o 25% mniejszej od poprzedniej dawki.

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

Produkt Binocrit należy podawać dożylnie.

W okresie pobierania krwi produkt Binocrit należy podawać po zakończeniu procedury pobrania krwi.

Pacjenci z łagodną niedokrwistością (hematokryt 33-39%), wymagający przygotowania zapasu ≥ 4 jednostek krwi, powinni być leczeni produktem Binocrit w dawce 600 j.m./kg masy ciała 2 razy na tydzień przez 3 tygodnie przed zabiegiem chirurgicznym. Stosując ten schemat udało się pobrać ≥ 4 jednostki krwi od 81% pacjentów leczonych epoetyną alfa w porównaniu z 37% pacjentów, u

których stosowano placebo. Terapia epoetyną alfa zmniejszała ryzyko konieczności podania krwi homologicznej o 50% w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi epoetyny alfa.

Wszyscy pacjenci leczeni produktem Binocrit powinni otrzymywać odpowiednie dawki żelaza (np. 200 mg żelaza na dobę, doustnie) przez cały okres leczenia. Podawanie żelaza należy rozpocząć jak najwcześniej, nawet kilka tygodni przed początkiem programu transfuzji autologicznych, aby uzyskać duży zapas żelaza przed rozpoczęciem leczenia produktem Binocrit.

Pacjenci dorośli zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym:

Należy stosować podskórną drogę podania.

Zalecana dawka epoetyny alfa wynosi 600 j.m./kg, podawana co tydzień przez trzy tygodnie (dni -21, -14 i -7) przed operacją i w dniu operacji (dzień 0). Jeśli istnieją wskazania do skrócenia czasu przygotowania do operacji poniżej trzech tygodni, epoetynę alfa należy podawać w dawce 300 j.m./kg raz na dobę przez 10 kolejnych dni przed operacją, w dniu operacji i przez cztery dni po operacji. Jeśli w badaniach hematologicznych w okresie przedoperacyjnym stężenie hemoglobiny osiągnie wartość 15 g/dl (9,38 mmol/l) lub większą, podawanie epoetyny alfa należy przerwać i nie podawać kolejnych dawek.

Należy starannie sprawdzić, czy na początku leczenia u pacjentów nie występuje niedobór żelaza.

Wszyscy chorzy leczeni epoetyną alfa powinni otrzymywać w trakcie leczenia właściwą suplementację żelaza (np. doustna substytucja żelaza w dawce 200 mg Fe^{2+} na dobę). W celu uzyskania odpowiednich zapasów żelaza suplementację żelaza należy w miarę możliwości rozpocząć przed leczeniem epoetyną alfa.

Sposób podawania

Podobnie jak w przypadku innych produktów przeznaczonych do wstrzykiwań należy sprawdzić, czy roztwór nie zawiera stałych cząstek lub czy nie nastąpiła zmiana jego zabarwienia. Produkt Binocrit jest produktem sterylnym, ale nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Podawać wymaganą ilość. Produktu leczniczego nie wolno podawać w infuzji dożylnej ani mieszać z innymi produktami leczniczymi (inne informacje, patrz punkt 6.6).

Wstrzyknięcie dożylne: przez co najmniej jedną do pięciu minut, w zależności od dawki całkowitej. U chorych poddawanych hemodializie lek można podać w szybkim wstrzyknięciu (bolusie) w trakcie sesji dializoterapii przez odpowiedni port żylny w linii dializacyjnej. Alternatywnie, wstrzyknięcie można wykonać na koniec sesji dializoterapii przez dren igły wprowadzonej do przetoki, a następnie wstrzyknąć 10 ml izotonicznego roztworu soli fizjologicznej w celu przepłukania drenu i zapewnienia zadowalającego wstrzyknięcia leku do krwiobiegu.
Wolniejsze podanie jest preferowane u chorych, którzy reagują na leczenie wystąpieniem objawów grypopodobnych.

Wstrzyknięcie podskórne: zwykle podczas jednego wstrzyknięcia nie należy przekraczać maksymalnej objętości 1 ml. W przypadku większych objętości wstrzyknięcie należy wykonać w więcej niż jedno miejsce.
Wstrzyknięcia wykonuje się w kończyny lub przednią ścianę brzucha.

W sytuacjach, w których lekarz określa, że pacjent lub opiekun może bezpiecznie i skutecznie podawać produkt Binocrit podskórnie, należy zapewnić instrukcję dotyczącą prawidłowej dawki i sposobu podawania.

„Instrukcje samodzielnego wykonywania wstrzyknięcia” można znaleźć na końcu ulotki dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Produktu Binocrit ani innych produktów erytropoetyny nie należy podawać chorym, u których po leczeniu którąkolwiek erytropoetyną wystąpiła wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa (*Pure Red Cell Aplasia* – PRCA) (patrz punkt 4.4 - Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa).

- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.

- Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego, którzy nie mogą z różnych przyczyn otrzymywać właściwej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

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

Zastosowanie epoetyny alfa u chorych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym, którzy nie biorą udziału w programie autologicznej transfuzji krwi, jest przeciwwskazane u pacjentów z zaawansowaną chorobą tętnic wieńcowych, obwodowych, szyjnych lub mózgowych, w tym u chorych ze świeżym zawałem serca lub epizodem mózgowo-naczyniowym.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

U wszystkich pacjentów otrzymujących epoetynę alfa należy starannie monitorować ciśnienie tętnicze krwi i w razie konieczności podjąć leczenie w celu kontroli ciśnienia krwi. Epoetynę alfa należy stosować ostrożnie u chorych z nieleczonym, niewłaściwie leczonym lub słabo kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Konieczne może być dodanie lub zwiększenie dawek leków przeciwnadciśnieniowych. Leczenie epoetyną alfa należy przerwać w przypadku nadciśnienia tętniczego niepoddającego się kontroli.

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

U otrzymujących epoetynę alfa pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i nowotworem należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny do chwili osiągnięcia stabilnego poziomu, a następnie dokonywać pomiarów okresowych.

U wszystkich pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie hemoglobiny ze względu na potencjalnie zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i śmierci, jeśli pacjenci są leczeni przy stężeniach hemoglobiny powyżej stężenia docelowego dla danego wskazania do stosowania.

Podczas leczenia epoetyną alfa może wystąpić zależne od dawki umiarkowane zwiększenie liczby płytek krwi, utrzymujące się w prawidłowym zakresie. Zjawisko to zmniejsza się w trakcie dalszego leczenia. Ponadto zgłaszano trombocytozę powyżej prawidłowego zakresu. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi podczas pierwszych 8 tygodni leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa należy uwzględnić wszystkie inne przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, hemoliza, utrata krwi, niedobory witaminy B_{12} lub kwasu foliowego) i rozpocząć ich leczenie. W większości przypadków stężenie ferrytyny w surowicy zmniejsza się wraz ze zwiększeniem hematokrytu. W celu uzyskania optymalnej odpowiedzi na epoetynę alfa należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza w ustroju:
- u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi poniżej 100 ng/ml, zaleca się suplementację żelaza, np. 200-300 mg Fe^{2+}/dobę doustnie (100-200 mg Fe^{2+}/dobę u pacjentów pediatrycznych)
- u wszystkich pacjentów z nowotworami, u których wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się doustną suplementację żelaza w dawce 200-300 mg Fe^{2+}/dobę.

W przypadku podejmowania decyzji o zwiększeniu dawki epoetyny alfa u chorych z nowotworami należy również starannie rozważyć wszystkie powyższe dodatkowe czynniki niedokrwistości.

Bardzo rzadko u pacjentów leczonych epoetyną alfa obserwowano rozwój lub nasilenie porfirii. Epoetynę alfa należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z porfirią.

W celu poprawy możliwości identyfikacji czynników stymulujących erytropoezę (ang. *erythropoiesis-stimulating agents*, ESA) nazwę podawanego ESA należy wyraźnie zanotować (lub określić) w aktach pacjenta.

Przestawianie pacjentów z jednego leku z grupy ESA na inny należy wykonywać wyłącznie pod właściwym nadzorem.

Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa (PRCA)

PRCA zależna od przeciwciał była bardzo rzadko opisywana po leczeniu erytropoetyną podawaną podskórnie przez miesiące lub lata, głównie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Zgłaszano również przypadki u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem i rybawiryną podczas równoczesnego stosowania epoetyn. Produkt Binocrit nie jest dopuszczony do leczenia niedokrwistości związanej z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

U pacjentów, u których wystąpi nagły brak skuteczności leku, określany jako zmniejszenie stężenia hemoglobiny (o 1 do 2 g/dl lub 0,62 do 1,25 mmol/l na miesiąc) ze zwiększeniem liczby wymaganych przetoczeń, należy skontrolować liczbę retikulocytów i zbadać typowe przyczyny braku odpowiedzi na leczenie (np. niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B_{12}, zatrucie glinem, zakażenie lub zapalenie, utrata krwi i hemoliza).

Paradoksalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny i rozwój ciężkiej niedokrwistości powiązanej z małą liczbą retikulocytów powinny prowadzić do przerwania leczenia produktem Binocrit i oznaczenia przeciwciał przeciwko erytropoetynie. Należy również rozważyć wykonanie badania szpiku kostnego celem rozpoznania PRCA.

Nie należy rozpoczynać innego leczenia ESA ze względu na ryzyko reakcji krzyżowej.

Leczenie niedokrwistości objawowej u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży z przewlekłą niewydolnością nerek

Dane o immunogenności produktu Binocrit w przypadku podania podskórnego pacjentom zagrożonym PRCA zależną od przeciwciał (tzn. pacjentom z niedokrwistością pochodzenia nerkowego) są niewystarczające. Z tego powodu pacjentom z niedokrwistością pochodzenia nerkowego produkt leczniczy należy podawać dożylnie.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek szybkość przyrostu stężenia hemoglobiny powinna wynosić około 1 g/dl (0,62 mmol/l) na miesiąc i nie powinna przekraczać 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc w celu zminimalizowania ryzyka zwiększenia nadciśnienia tętniczego.

Stężenie hemoglobiny

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu, ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych lub naczyniowo-mózgowych, w tym udaru mózgu, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały znamiennych korzyści związanych z podawaniem epoetyny, gdy stężenie hemoglobiny wzrosło ponad poziom konieczny do kontrolowania objawów niedokrwistości i do uniknięcia przetaczania krwi.

U pacjentów poddawanych hemodializie wystąpiła zakrzepica przetoki, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub pacjentów z przetoką tętniczo-żylną z powikłaniami (np. stenozy, tętniaki itp.). U takich pacjentów zalecana jest wczesna rewizja przetoki i profilaktyka zakrzepicy, na przykład przez podanie kwasu acetylosalicylowego.

W pojedynczych przypadkach obserwowano hiperkaliemię, chociaż nie ustalono związku przyczynowego. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy monitorować stężenie elektrolitów w surowicy. W przypadku stwierdzenia zwiększonego lub rosnącego stężenia potasu w surowicy, oprócz właściwego leczenia hiperkaliemii należy rozważyć przerwanie stosowania epoetyny alfa do czasu wyrównania stężenia potasu w surowicy.

Często podczas hemodializy w trakcie leczenia epoetyną alfa konieczne jest zwiększenie dawki heparyny na skutek zwiększenia hematokrytu. Brak optymalnej heparynizacji może spowodować zablokowanie systemu dializacyjnego.

Z dotychczas dostępnych danych wynika, że wyrównanie niedokrwistości epoetyną alfa u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek niepoddawanych jeszcze dializie nie przyspiesza postępu niewydolności nerek.

Leczenie pacjentów z niedokrwistością wywołaną chemioterapią

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu, które stymulują głównie wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetynowe mogą ulegać ekspresji na powierzchniach komórek różnych guzów. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu zachodzi obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów. W kilku kontrolowanych badaniach nie wykazano, że epoetyny poprawiają całkowity czas przeżycia lub zmniejszają ryzyko progresji guza u pacjentów z niedokrwistością związaną z rakiem.

W kontrolowanych badaniach klinicznych zastosowanie epoetyny alfa i innych ESA wykazało:

- zmniejszoną kontrolę lokoregionalną u poddawanych radioterapii pacjentów z zaawansowanym rakiem głowy i szyi, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 14 g/dl (8,7 mmol/l),

- skrócony całkowity czas przeżycia i zwiększony odsetek zgonów związanych z progresją choroby po 4 miesiącach u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi otrzymujących chemioterapię, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),

- zwiększone ryzyko zgonu w przypadku podawania ESA w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą złośliwą, którzy nie otrzymują ani chemioterapii, ani nie są poddawani radioterapii. Czynniki stymulujące erytropoezę nie są zalecane do stosowania w tej grupie pacjentów.

W związku z powyższym, w niektórych sytuacjach klinicznych transfuzje krwi powinny być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzję o podawaniu rekombinowanej erytropoetyny należy podejmować w oparciu o ocenę stosunku korzyści i ryzyka z udziałem danego pacjenta, uwzględniając również specyficzny kontekst kliniczny. Czynniki, które należy uwzględnić w tej ocenie, powinny obejmować rodzaj nowotworu i jego stadium; stopień niedokrwistości; przewidywaną długość życia; środowisko, w którym pacjent jest leczony oraz preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).
Podczas oceny zasadności leczenia epoetyną alfa pacjentów z nowotworem otrzymujących chemioterapię (pacjenci, którzy mogą wymagać przetoczenia krwi) należy uwzględnić trwające 2 do 3 tygodni opóźnienie między podaniem epoetyny alfa a pojawieniem się erytrocytów indukowanych podaniem erytropoetyny.

Ponieważ u pacjentów z nowotworem otrzymujących środki stymulujące erytropoezę obserwowano zwiększoną częstość zaburzeń zakrzepowych (patrz punkt 4.8), należy starannie rozważyć stosunek tego ryzyka względem korzyści wynikających z leczenia (epoetyną alfa). Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z nowotworem i zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych, takich jak pacjenci z otyłością i pacjenci z zaburzeniami zakrzepowymi w wywiadzie (np. zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną). Badanie naukowe (badanie BEST) z udziałem kobiet z rakiem piersi z przerzutami miało za zadanie ustalenie, czy leczenie epoetyną alfa wykraczające poza wyrównanie

niedokrwistości może poprawić wyniki leczenia. W tym badaniu częstość zakończonych zgonem zaburzeń zakrzepowo-zatorowych była większa u pacjentek otrzymujących epoetynę alfa niż u pacjentek otrzymujących placebo (patrz punkt 5.1).

Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego w programie autologicznego przetoczenia krwi

Należy przestrzegać wszystkich specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z procedurami przedoperacyjnych autologicznych przetoczeń krwi, szczególnie z rutynowymi procedurami uzupełniania objętości krwi.

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym należy ustalić przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa przyczynę niedokrwistości i, jeśli to możliwe, wdrożyć odpowiednie leczenie. W tej populacji może występować ryzyko zaburzeń zakrzepowych i należy starannie rozważyć tę możliwość wobec korzyści wynikających z leczenia w tej grupie pacjentów.

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym powinni otrzymywać odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową, ponieważ u chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym mogą wystąpić zaburzenia zakrzepowe i naczyniowe, zwłaszcza u osób z istniejącą chorobą sercowo-naczyniową. Ponadto należy podjąć szczególne środki ostrożności u pacjentów ze skłonnością do rozwoju zakrzepicy żył głębokich. Również u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l) nie można wykluczyć, że leczenie epoetyną alfa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych/naczyniowych w okresie pooperacyjnym. Z tego względu leku nie należy stosować u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

Substancje pomocnicze

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułko-strzykawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów, że leczenie epoetyną alfa zmienia metabolizm innych produktów leczniczych. Jednak ze względu na wiązanie cyklosporyny z erytrocytami istnieje możliwość wystąpienia interakcji substancji. Jeśli epoetyna alfa podawana jest jednocześnie z cyklosporyną, należy kontrolować stężenie cyklosporyny we krwi i skorygować jej dawkę w razie zwiększenia hematokrytu.

Brak dowodów na interakcję między epoetyną alfa i czynnikiem stymulującym powstawanie granulocytów (G-CSF) lub czynnikiem stymulującym powstawanie granulocytów i makrofagów (GM-CSF) w odniesieniu do różnicowania hematologicznego lub proliferacji komórek guza uzyskanych drogą biopsji, ocenianych w badaniach *in vitro*.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania epoetyny alfa u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).
W rezultacie:

- U pacjentek z przewlekłą niewydolnością nerek produkt Binocrit należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalna korzyść przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.
- Nie zaleca się stosowania epoetyny alfa u kobiet w ciąży zakwalifikowanych do programu autologicznego przetoczenia krwi.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy egzogenna epoetyna alfa przenika do mleka ludzkiego.

Epoetynę alfa należy stosować z zachowaniem ostrożności u kobiet karmiących piersią. Należy podjąć decyzję, czy kontynuować/przerwać karmienie piersią lub czy kontynuować/przerwać podawanie epoetyny alfa, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia epoetyną alfa dla matki.

Nie zaleca się stosowania epoetyny alfa u kobiet karmiących piersią zakwalifikowanych do programu autologicznego przetoczenia krwi.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Binocrit nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U pacjentów z nowotworem i u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek najczęściej występującym działaniem niepożądanym podczas leczenia epoetyną alfa jest zależne od dawki podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego krwi. Należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi, szczególnie na początku leczenia (patrz punkt 4.4). Inne częste działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych epoetyny alfa to zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, drgawki, biegunka, nudności, ból głowy, objawy grypopodobne, gorączka, wysypka i wymioty. Objawy grypopodobne, obejmujące bóle głowy, bóle stawów, bóle mięśni i gorączkę, mogą wystąpić zwłaszcza na początku leczenia. Ich częstość może być różna w zależności od wskazania (patrz tabela niżej).

Ciężkie działania niepożądane obejmują zakrzepicę żylną i tętniczą oraz zatorowość (w tym przypadki śmiertelne), takie jak zakrzepica żył głębokich, zatory płucne, zakrzepica tętnicza (w tym zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego), zakrzepica naczyń siatkówki i zakrzepica przetoki (w tym sprzęt do dializ). Ponadto w badaniach klinicznych epoetyny alfa zgłaszano występowanie zdarzeń naczyniowo-mózgowych (w tym zawał mózgu i krwotok mózgowy) i przemijających napadów niedokrwiennych.

Zgłaszano występowanie tętniaków.

Obserwowano reakcje nadwrażliwości, obejmujące przypadki wysypki, pokrzywki, reakcję anafilaktyczną i obrzęk naczynioruchowy.

Podczas leczenia epoetyną alfa pacjentów z uprzednio prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi występował również przełom nadciśnieniowy z encefalopatią i drgawkami, wymagający natychmiastowej interwencji lekarskiej i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

Bardzo rzadko (w <1/10 000 przypadkach na pacjentorok) zgłaszano występowanie zależnej od przeciwciał aplazji czystoczerwonokrwinkowej po miesiącach lub latach leczenia epoetyną alfa (patrz punkt 4.4).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania epoetyny alfa oceniano u 142 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i u 765 pacjentów z nowotworem, uczestniczących w kontrolowanych placebo rejestracyjnych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą. Działania niepożądane zgłaszane

przez ≥ 0,2% leczonych epoetyną alfa pacjentów w tych badaniach, w dodatkowych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu są wymienione niżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Częstości określono jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działanie niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Nadpłytkowość (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zależna od przeciwciał aplazja czystoczerwonokrwinkowa[1] Nadpłytkowość (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Reakcja anafilaktyczna Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy (pacjenci z nowotworami)
	Często	Drgawki (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Ból głowy (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Udar mózgu
	Niezbyt często	Krwotok mózgowy[2] Drgawki (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zdarzenie naczyniowo-mózgowe[2] Encefalopatia nadciśnieniowa Przemijające napady niedokrwienne
Zaburzenia oka	Częstość nieznana	Zakrzepica naczyń siatkówki
Zaburzenia serca	Częstość nieznana	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zakrzepica żył głębokich[2] (pacjenci z nowotworami) 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] (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zatorowość płucna[2] (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Biegunka (pacjenci z nowotworami) 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	Ból stawów (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Ból stawów (pacjenci z nowotworami)
	Niezbyt często	Ból mięśni (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Ból 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 z nowotworami) Objawy grypopodobne (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Objawy grypopodobne (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Brak skuteczności substancji Obrzęk obwodowy Gorączka (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Częstość nieznana	Obecność przeciwciał przeciw erytropoetynie[1]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zakrzepice przetoki, w tym sprzętu do dializ (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)

[1]Częstość nie może być określona na podstawie badań klinicznych
[2] W tym przypadki zakończone zgonem.

Opis wybranych działań niepożądanych

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) może być powiązane ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu (patrz punkt 4.4).

U pacjentów poddawanych hemodializie wystąpiła zakrzepica przetoki, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub pacjentów z przetoką tętniczo-żylną z powikłaniami (np. stenozy, tętniaki itp.) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z nowotworami

U pacjentów z nowotworem, otrzymujących czynniki stymulujące erytropoezę, w tym epoetynę alfa, zgłaszano zwiększoną częstość zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz punkt 4.4).

Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym z wyjściowym stężeniem hemoglobiny w zakresie od 10 do 13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), częstość zakrzepowych zdarzeń naczyniowych (w większości zakrzepicy żył głębokich DVT) w łącznej populacji pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych wydawała się podobna w grupach otrzymujących różne dawki epoetyny alfa i grupie otrzymującej placebo, chociaż doświadczenie kliniczne jest ograniczone.

Ponadto u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (8,1 mmol/l) nie można wykluczyć, że leczenie epoetyną alfa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem naczyniowych zdarzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym.

4.9 Przedawkowanie

Indeks terapeutyczny epoetyny alfa jest bardzo szeroki. Przedawkowanie epoetyny alfa może spowodować skutki, które są nasileniem działań farmakologicznych tego hormonu. W przypadku wystąpienia nadmiernie dużych stężeń hemoglobiny lub wartości hematokrytu można wykonać flebotomię (krwioupust). W razie konieczności należy zapewnić dodatkowe leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne produkty stosowane w niedokrwistości, kod ATC: B03XA01

Binocrit jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Mechanizm działania

Erytropoetyna jest glikoproteiną, która jako czynnik stymulujący mitozę i hormon różnicujący stymuluje tworzenie erytrocytów z erytroidalnych komórek prekursorowych (komórek macierzystych).

Masa cząsteczkowa erytropoetyny wynosi 32 000 do 40 000 daltonów. Frakcja białkowa cząsteczki stanowi około 58% i składa się z 165 aminokwasów. Cztery łańcuchy węglowodanowe są połączone z cząsteczką białka przez trzy wiązania N-glikozydowe i jedno wiązanie O-glikozydowe. Epoetyna alfa uzyskana metodą inżynierii genetycznej jest glikozylowana i identyczna pod względem składu aminokwasowego i węglowodanowego z endogenną erytropoetyną ludzką, która została wyizolowana z moczu pacjentów z niedokrwistością.

Produkt Binocrit ma najwyższą czystość możliwą do uzyskania zgodnie z aktualną wiedzą. W szczególności w substancji czynnej w stężeniach stosowanych u ludzi nie są wykrywalne żadne pozostałości linii komórkowej używanej w procesie produkcji.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Skuteczność biologiczna epoetyny alfa została wykazana w różnych modelach zwierzęcych *in vivo* (szczury zdrowe i z niedokrwistością, myszy z policytemią). Po podaniu epoetyny alfa zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów oraz szybkość włączania ^{59}Fe.

W badaniach *in vitro* (hodowla komórek śledziony myszy) stwierdzono zwiększone wbudowywanie ^{3}H-tymidyny w jądrzaste komórki erytroidalne w śledzionie (ang. erythroid nucleated spleen cells) po inkubacji z epoetyną alfa.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przy użyciu hodowli komórek ludzkiego szpiku kostnego udało się wykazać, że epoetyna alfa stymuluje swoiście erytropoezę i nie wpływa na leukopoezę. Nie udało się wykryć działania cytotoksycznego epoetyny alfa na komórki szpiku kostnego.

Do trzech badań klinicznych kontrolowanych placebo włączono 721 pacjentów z nowotworami, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny: 389 pacjentów z nowotworami krwi (221 ze szpiczakiem mnogim, 144 z chłoniakiem złośliwym nieziarniczym i 24 z innymi nowotworami krwi) oraz 332 pacjentów z guzami litymi (piersi-172, narządu rodnego-64, płuc-23, gruczołu krokowego-22, przewodu pokarmowego-21 i innymi rodzajami guzów-30). Do dwóch dużych badań otwartych włączono 2697 pacjentów z nowotworem, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny, w tym 1895 z guzami litymi (piersi-683, płuc-260, narządu rodnego-174, przewodu pokarmowego-300 i innymi rodzajami guzów-478) oraz 802 pacjentów z nowotworami krwi.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 375 pacjentów z niedokrwistością z różnymi nowotworami z wyjątkiem nowotworów szpiku, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny, wykazano istotne zmniejszenie następstw związanych z niedokrwistością (np. uczucia zmęczenia, zmniejszenia energii i spadku aktywności) mierzonych za pomocą następujących narzędzi i skal: ogólna skala *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia* (FACT-An), skala oceny zmęczenia FACT-An i skala *Cancer Linear Analogue Scale* (CLAS). Dwa inne, mniejsze, randomizowane badania kliniczne kontrolowane placebo nie wykazały istotnej poprawy parametrów jakości życia ocenianej przy użyciu odpowiednio skali EORTC-QLQ-C30 lub skali CLAS.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który stymuluje głównie wytwarzanie erytrocytów. Receptory erytropoetynowe mogą ulegać ekspresji na powierzchni komórek różnych guzów.

Czas przeżycia i progresja guza były badane w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów, z czego cztery były kontrolowanymi placebo badaniami z podwójnie ślepą próbą , a jedno było badaniem otwartym. W badaniach brali udział pacjenci leczeni chemioterapią (dwa badania) lub wykorzystano populacje pacjentów, u których nie jest wskazane stosowanie czynników stymulujących erytropoezę: niedokrwistość u pacjentów z nowotworem nieleczonych chemioterapią oraz pacjenci z nowotworem w obrębie głowy i szyi poddawani radioterapii. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl (8,1 mmol/l); w pozostałych trzech badaniach 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l). W badaniu otwartym nie było różnicy w całkowitym czasie przeżycia między pacjentami leczonymi rekombinowaną ludzką erytropoetyną a produktami kontrolnymi. W czterech kontrolowanych placebo badaniach współczynnik ryzyka dla całkowitego czasu przeżycia wahał się w zakresie pomiędzy 1,25 i 2,47 na korzyść produktów kontrolnych. Badania te wykazały stałą, niewyjaśnioną, statystycznie znamienną nadmierną śmiertelność u pacjentów z niedokrwistością związaną z różnymi częstymi nowotworami, otrzymujących rekombinowaną ludzką erytropetynę, w porównaniu z produktami kontrolnymi. Całkowity czas przeżycia w badaniach nie mógł być zadowalająco wyjaśniony różnicami w częstości występowania zakrzepicy i powiązanych powikłań między pacjentami, którym podawano rekombinowaną ludzką erytropoetynę a pacjentami w grupie kontrolnej.

Przeprowadzono również analizę danych zebranych z poziomu pacjentów od ponad 13900 pacjentów z chorobą nowotworową (chemio-, radio-, chemioradioterapia lub brak terapii) uczestniczących w 53 kontrolowanych badaniach klinicznych różnych epoetyn. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia wykazała estymację punktową współczynnika ryzyka 1,06 na korzyść kontroli (95% CI: 1,00, 1,12; 53 badania i 13933 pacjentów), a dla pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących chemioterapię współczynnik ryzyka całkowitego czasu przeżycia wynosił 1,04 (95% CI: 0,97, 1,11; 38 badań i 10441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie

podwyższone względne ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę (patrz punkt 4.4).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą, 4038 niepoddawanych dializie pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i cukrzycą typu 2 oraz ze stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dl otrzymywało darbopoetynę alfa w celu osiągnięcia docelowego stężenia hemoglobiny 13 g/dl lub placebo (patrz punkt 4.4). W tym badaniu nie osiągnięto żadnego z pierwszorzędowych celów, którymi było wykazanie zmniejszenia ryzyka zgonów ze wszystkich przyczyn, chorobowości sercowo-naczyniowej lub schyłkowej choroby nerek (ESRD, ang. *End Stage Renal Disease*). Analiza pojedynczych składowych złożonych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (HR, ang. *Hazard Ratio*) (95% CI): zgon 1,05 (od 0,92 do 1,21), udar mózgu 1,92 (od 1,38 do 2,68), zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. *Congestive Heart Failure*) 0,89 (od 0,74 do 1,08), zawał serca (MI. ang. *Miocardial Infarction*) 0,96 (od 0,75 do 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia serca 0,84 (od 0,55 do 1,27), schyłkowa choroba nerek (ESRD) 1,02 (od 0,87 do 1,18).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność epoetyny alfa po podaniu podskórnym jest znacznie mniejsza niż po podaniu dożylnym: około 20%.

Eliminacja

Podanie dożylne

Pomiary stężenia epoetyny alfa po wielokrotnym podaniu dożylnym wykazały, że okres półtrwania wynosi około 4 godzin u zdrowych ochotników i jest nieco dłuższy u pacjentów z niewydolnością nerek - około 5 godzin. Okres półtrwania u dzieci wynosi około 6 godzin.

Podanie podskórne

Po wstrzyknięciu podskórnym stężenia epoetyny alfa w surowicy są znacznie mniejsze niż stężenia uzyskane po wstrzyknięciu dożylnym. Stężenia zwiększają się powoli i osiągają wartość maksymalną (C_{max}) po 12 do 18 godzin po podaniu dawki. (C_{max}) po podaniu podskórnym jest zawsze znacznie mniejsze od (C_{max}) po podaniu dożylnym (około 1/20 wartości).
Nie występuje kumulacja leku: stężenia pozostają takie same niezależnie od tego, czy były oznaczane 24 godziny po pierwszym wstrzyknięciu, czy 24 godziny po ostatnim wstrzyknięciu.
Ocena okresu półtrwania jest trudna w przypadku podania podskórnego i szacuje się, że wynosi około 24 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W niektórych nieklinicznych badaniach toksykologicznych prowadzonych na psach i szczurach (ale nie na małpach) leczenie epoetyną alfa wiązało się z subklinicznym włóknieniem szpiku kostnego (włóknienie szpiku kostnego jest znanym powikłaniem przewlekłej niewydolności nerek u ludzi i może być związane z wtórną nadczynnością przytarczyc lub nieznanymi czynnikami. Częstość włóknienia szpiku kostnego nie była zwiększona w badaniu obejmującym pacjentów poddawanych hemodializie, leczonych epoetyną alfa przez 3 lata w porównaniu z dopasowaną grupą kontrolną, złożoną z chorych dializowanych, nieleczonych epoetyną alfa).

W badaniach na zwierzętach wykazano, że epoetyna alfa podawana w dawkach tygodniowych przekraczających około 20 razy zalecaną dawkę tygodniową u ludzi, powodowała zmniejszenie masy ciała płodu, opóźnienie kostnienia i zwiększenie śmiertelności płodów. Zmiany te interpretuje się jako wtórne do zmniejszonego przyrostu masy ciała matki.

Epoetyna alfa nie powodowała żadnych zmian w badaniach mutagenności prowadzonych w hodowlach komórek bakterii i komórek ssaków oraz w teście mikrojąder prowadzonym *in vivo* u myszy.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań rakotwórczości. W literaturze istnieją sprzeczne doniesienia na temat potencjalnej istotnej roli erytropoetyn, jako czynników stymulujących proliferację guzów. Doniesienia te opierają się na wynikach badań *in vitro* prowadzonych na próbkach guzów ludzkich, ale ich znaczenie kliniczne jest niepewne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Disodu fosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Glicyna
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

W przypadku stosowania ambulatoryjnego pacjent może wyjąć produkt Binocrit z lodówki i przechowywać go w temperaturze do 25°C przez jeden ciągły okres do 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,3 ml roztworu w ampułko-strzykawkach (szkło typu I), z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony, z korkiem (guma z teflonową powierzchnią tłoczącą) zamknięte w blistrze.

Opakowanie zawiera 1 lub 6 ampułko-strzykawek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produktu Binocrit nie należy używać i należy go usunąć:
- jeśli płyn jest zabarwiony lub widoczne są pływające w nim cząstki;
- jeśli opakowanie utraciło szczelność;
- jeśli wiadomo lub istnieje przypuszczenie, że produkt został przypadkowo zamrożony lub
- jeśli doszło do uszkodzenia lodówki.

Ampułko-strzykawki są gotowe do użycia (patrz punkt 4.2). Nie wstrząsać ampułko-strzykawek. Ampułko-strzykawki mają wytłoczone pierścienie skalujące, umożliwiające częściowe użycie w razie potrzeby. Każdy pierścień skalujący odpowiada objętości 0,1 ml. Produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Należy pobierać tylko jedną dawkę produktu Binocrit ze strzykawki i usuwać niepotrzebny roztwór przed wstrzyknięciem.

Stosowanie ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę

Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega ukłuciu igłą. Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nadal naciskając tłok strzykawki wyjąć igłę z ciała pacjenta. Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po zwolnieniu tłoka.

Stosowanie ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

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

EU/1/07/410/005
EU/1/07/410/006
EU/1/07/410/031
EU/1/07/410/032

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Binocrit 4000 j.m./0,4 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 10 000 j.m. epoetyny alfa*, co odpowiada 84,0 mikrograma na ml

1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,4 ml zawiera 4000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 33,6 mikrograma epoetyny alfa. * wytwarzanej w linii komórek CHO (ang. *Chinese Hamster Ovary*) metodami rekombinacji DNA
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (płyn do wstrzykiwań)
Przezroczysty, bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie niedokrwistości objawowej związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i pediatrycznych:

- Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów pediatrycznych i dorosłych poddawanych hemodializie oraz pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej (patrz punkt 4.4).

- Leczenie ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego, której towarzyszą objawy kliniczne u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek, która nie wymaga jeszcze leczenia dializą (patrz punkt 4.4).

Leczenie niedokrwistości i zmniejszenie ilości przetoczeń krwi u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu guzów litych, chłoniaka złośliwego lub szpiczaka mnogiego oraz pacjentów, u których przetoczenie krwi może być konieczne ze względu na stan ogólny (np. stan układu krążenia, niedokrwistość na początku chemioterapii).

Produkt Binocrit może być stosowany w celu uzyskania większej ilości krwi autologicznej u pacjentów zakwalifikowanych do programu przetoczeń. Należy rozważyć jego zastosowanie w tym wskazaniu z uwagi na doniesienia o ryzyku epizodów zakrzepowo-zatorowych. Leczenie należy stosować jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina (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 Binocrit może być stosowany w celu zmniejszenia narażenia na przetoczenia krwi allogenicznej u dorosłych pacjentów bez niedoboru żelaza przed dużymi operacjami ortopedycznymi w trybie planowym, z dużym ryzykiem powikłań po przetoczeniu krwi. Zastosowanie leku należy ograniczyć do chorych z umiarkowaną niedokrwistością (np. Hb 10-13 g/dl lub 6,2-8,1 mmol/l), gdy brak możliwości dokonania przetoczenia krwi autologicznej oraz przy przewidywanej umiarkowanej utracie krwi od 900 do 1800 ml.

W postępowaniu okołooperacyjnym należy zawsze stosować zasady dobrej praktyki zarządzania produktami krwi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Binocrit należy rozpoczynać pod kontrolą lekarzy z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z powyższymi wskazaniami.

Dawkowanie

Leczenie niedokrwistości objawowej u pacjentów dorosłych i pediatrycznych z przewlekłą niewydolnością nerek:

U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek produkt leczniczy należy podawać dożylnie (patrz punkt 4.4).

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz współistniejących stanów medycznych. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego pacjenta przez lekarza.

Docelowe stężenie hemoglobiny wynosi od 10 do 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) u osób dorosłych oraz od 9,5 do 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l) u pacjentów pediatrycznych.

Należy unikać utrzymującego się stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli utrzymujące się stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę epoetyny alfa o 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną alfa w dawce o 25% mniejszej od poprzednio stosowanej.
Ze względu na różnice osobnicze czasami można obserwować stężenia hemoglobiny u poszczególnych pacjentów powyżej i poniżej pożądanego poziomu.

Należy ściśle monitorować pacjentów w celu zapewnienia, że stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka epoetyny alfa do uzyskania odpowiedniej kontroli niedokrwistości i objawów niedokrwistości.

Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy ocenić wielkość zapasów żelaza i, w razie konieczności, podawać suplementy żelaza. Ponadto przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa należy wykluczyć inne przyczyny niedokrwistości, takie jak niedobór witaminy B_{12} lub kwasu foliowego. Brak odpowiedzi na leczenie epoetyną alfa może wynikać z następujących przyczyn: niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B_{12}; zatrucie glinem; współistniejące zakażenia; procesy zapalne lub urazy; utajona utrata krwi; hemoliza oraz zwłóknienie szpiku kostnego o różnej etiologii.

Dorośli pacjenci poddawani hemodializie:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną. Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki, należy je przeprowadzić w etapach trwających co najmniej cztery tygodnie. Na każdym etapie zwiększenie lub zmniejszenie dawki podawanej 3 razy w tygodniu powinno wynosić 25 j.m./kg.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: 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 drogą dożylną.
Dostępne dane kliniczne sugerują, że pacjenci z bardzo małym początkowym stężeniem hemoglobiny (< 6 g/dl lub < 3,75 mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci z mniej zaawansowaną wyjściową niedokrwistością (Hb > 8 g/dl lub > 5 mmol/l).

Pacjenci pediatryczni poddawani hemodializie:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną. Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki, należy je przeprowadzać etapami, zmieniając dawkę podawaną 3 razy w tygodniu o 25 j.m./kg w odstępach co najmniej 4 tygodni, aż do uzyskania założonego celu terapeutycznego.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 9,5 i 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).
Zwykle dzieci o masie ciała poniżej 30 kg wymagają większych dawek podtrzymujących niż dzieci o masie ciała powyżej 30 kg i dorośli.

W badaniach klinicznych po 6 miesiącach leczenia obserwowano stosowanie następujących dawek podtrzymujących:

	Dawka (j.m./kg podawana 3x /tydzień)	
Masa ciała (kg)	Mediana	Zwykła dawka podtrzymująca
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Dostępne dane kliniczne sugerują, że pacjenci pediatryczni z bardzo małym początkowym stężeniem hemoglobiny (< 6,8 g/dl lub < 4,25 mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci z większym początkowym stężeniem hemoglobiny (> 6,8 g/dl lub > 4,25 mmol/l).

Dorośli pacjenci poddawani dializie otrzewnowej:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
Dawka początkowa 50 j.m./kg 2 razy na tydzień drogą dożylną.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 10 i 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Dawka podtrzymująca od 25 do 50 j.m./kg 2 razy na tydzień, podzielona na 2 równe wstrzyknięcia.

Pacjenci dorośli z niewydolnością nerek niewymagający jeszcze leczenia dializą:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
Dawka początkowa 50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną, następnie w razie konieczności zwiększanie dawkowania etapami o 25 j.m./kg (przy dawkowaniu 3 razy w tygodniu), aż do osiągnięcia zamierzonego celu terapeutycznego (należy to przeprowadzać w etapach co najmniej czterotygodniowych).

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 10 i 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Dawka podtrzymująca od 17 do 33 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną.
Dawkowanie maksymalne nie powinno przekraczać 200 j.m./kg 3 razy w tygodniu.

Pacjenci z niedokrwistością wywołaną chemioterapią:

Pacjentom z niedokrwistością (np. stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) epoetynę alfa należy podawać podskórnie. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz ogólnego obciążenia chorobą. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego pacjenta przez lekarza.

Ze względu na różnice osobnicze czasami można obserwować stężenia hemoglobiny u poszczególnych pacjentów powyżej i poniżej pożądanego poziomu. Wahania stężenia hemoglobiny

należy skorygować poprzez zmianę dawki, uwzględniając docelowy zakres stężenia hemoglobiny, wynoszący od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać długotrwałego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Niżej opisano wytyczne dotyczące odpowiedniego dostosowania dawki w sytuacji, gdy wartości hemoglobiny przekraczają 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Leczenie epoetyną alfa należy kontynuować przez miesiąc po zakończeniu chemioterapii.

Dawka początkowa wynosi 150 j.m./kg i jest podawana podskórnie 3 razy w tygodniu. Alternatywnie, epoetynę alfa można podać w dawce początkowej 450 j.m./kg podskórnie raz w tygodniu.

- Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o ≥ 40 000/µl względem wartości wyjściowych, należy utrzymać stosowanie dawki 150 j.m./kg 3 razy w tygodniu lub dawki 450 j.m./kg raz w tygodniu.
- Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się o mniej niż 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększy się o mniej niż 40 000/µl w stosunku do wartości wyjściowych, dawkę należy zwiększyć do 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu. Jeśli po kolejnych 4 tygodniach leczenia dawką 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu stężenie hemoglobiny zwiększy się o ≥ 1 g/dl (≥ 0,62 mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o ≥ 40 000 komórek/µl, należy utrzymać stosowanie dawki 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu. Jeśli jednak stężenie hemoglobiny zwiększy się o < 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększy się o < 40 000 komórek/µl względem wartości wyjściowych, wystąpienie odpowiedzi na podawanie epoetyny alfa jest mało prawdopodobne i leczenie należy przerwać.

Zalecany sposób dawkowania przedstawia poniższy schemat:

150 j.m./kg 3x/tydzień
lub 450 j.m./kg raz w tygodniu

przez 4 tygodnie

Zwiększenie liczby retikulocytów o ≥ 40 000/µl

lub zwiększenie Hb o ≥ 1 g/dl

Docelowe stężenie Hb
(≤ 12 g/dl)

Zwiększenie liczby retikulocytów o ≥ 40 000/µl
lub zwiększenie Hb o ≥ 1 g/dl

Zwiększenie liczby retikulocytów o
< 40 000/µl
i zwiększenie Hb o < 1 g/dl

300 j.m./kg
3x/tydzień
przez 4 tygodnie

Zwiększenie liczby retikulocytów o
< 40 000/µl
i zwiększenie Hb o < 1 g/dl

Przerwać leczenie

Należy ściśle monitorować pacjentów, by zapewnić, że stosuje się najmniejszą zatwierdzoną dawkę epoetyny alfa do uzyskania odpowiedniego opanowania objawów niedokrwistości.

Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny w zakresie 10 g/dl-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l):
Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę epoetyny alfa o około 25 do 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną alfa w dawce o 25% mniejszej od poprzedniej dawki.

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

Produkt Binocrit należy podawać dożylnie.

W okresie pobierania krwi produkt Binocrit należy podawać po zakończeniu procedury pobrania krwi.

Pacjenci z łagodną niedokrwistością (hematokryt 33-39%), wymagający przygotowania zapasu ≥ 4 jednostek krwi, powinni być leczeni produktem Binocrit w dawce 600 j.m./kg masy ciała 2 razy na tydzień przez 3 tygodnie przed zabiegiem chirurgicznym. Stosując ten schemat udało się pobrać ≥ 4 jednostki krwi od 81% pacjentów leczonych epoetyną alfa w porównaniu z 37% pacjentów, u

których stosowano placebo. Terapia epoetyną alfa zmniejszała ryzyko konieczności podania krwi homologicznej o 50% w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi epoetyny alfa.

Wszyscy pacjenci leczeni produktem Binocrit powinni otrzymywać odpowiednie dawki żelaza (np. 200 mg żelaza na dobę, doustnie) przez cały okres leczenia. Podawanie żelaza należy rozpocząć jak najwcześniej, nawet kilka tygodni przed początkiem programu transfuzji autologicznych, aby uzyskać duży zapas żelaza przed rozpoczęciem leczenia produktem Binocrit.

Pacjenci dorośli zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym:

Należy stosować podskórną drogę podania.

Zalecana dawka epoetyny alfa wynosi 600 j.m./kg, podawana co tydzień przez trzy tygodnie (dni -21, -14 i -7) przed operacją i w dniu operacji (dzień 0). Jeśli istnieją wskazania do skrócenia czasu przygotowania do operacji poniżej trzech tygodni, epoetynę alfa należy podawać w dawce 300 j.m./kg raz na dobę przez 10 kolejnych dni przed operacją, w dniu operacji i przez cztery dni po operacji. Jeśli w badaniach hematologicznych w okresie przedoperacyjnym stężenie hemoglobiny osiągnie wartość 15 g/dl (9,38 mmol/l) lub większą, podawanie epoetyny alfa należy przerwać i nie podawać kolejnych dawek.

Należy starannie sprawdzić, czy na początku leczenia u pacjentów nie występuje niedobór żelaza.

Wszyscy chorzy leczeni epoetyną alfa powinni otrzymywać w trakcie leczenia właściwą suplementację żelaza (np. doustna substytucja żelaza w dawce 200 mg Fe^{2+} na dobę). W celu uzyskania odpowiednich zapasów żelaza suplementację żelaza należy w miarę możliwości rozpocząć przed leczeniem epoetyną alfa.

Sposób podawania

Podobnie jak w przypadku innych produktów przeznaczonych do wstrzykiwań należy sprawdzić, czy roztwór nie zawiera stałych cząstek lub czy nie nastąpiła zmiana jego zabarwienia. Produkt Binocrit jest produktem sterylnym, ale nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Podawać wymaganą ilość. Produktu leczniczego nie wolno podawać w infuzji dożylnej ani mieszać z innymi produktami leczniczymi (inne informacje, patrz punkt 6.6).

Wstrzyknięcie dożylne: przez co najmniej jedną do pięciu minut, w zależności od dawki całkowitej. U chorych poddawanych hemodializie lek można podać w szybkim wstrzyknięciu (bolusie) w trakcie sesji dializoterapii przez odpowiedni port żylny w linii dializacyjnej. Alternatywnie, wstrzyknięcie można wykonać na koniec sesji dializoterapii przez dren igły wprowadzonej do przetoki, a następnie wstrzyknąć 10 ml izotonicznego roztworu soli fizjologicznej w celu przepłukania drenu i zapewnienia zadowalającego wstrzyknięcia leku do krwiobiegu.
Wolniejsze podanie jest preferowane u chorych, którzy reagują na leczenie wystąpieniem objawów grypopodobnych.

Wstrzyknięcie podskórne: zwykle podczas jednego wstrzyknięcia nie należy przekraczać maksymalnej objętości 1 ml. W przypadku większych objętości wstrzyknięcie należy wykonać w więcej niż jedno miejsce.
Wstrzyknięcia wykonuje się w kończyny lub przednią ścianę brzucha.

W sytuacjach, w których lekarz określa, że pacjent lub opiekun może bezpiecznie i skutecznie podawać produkt Binocrit podskórnie, należy zapewnić instrukcję dotyczącą prawidłowej dawki i sposobu podawania.

„Instrukcje samodzielnego wykonywania wstrzyknięcia” można znaleźć na końcu ulotki dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Produktu Binocrit ani innych produktów erytropoetyny nie należy podawać chorym, u których po leczeniu którąkolwiek erytropoetyną wystąpiła wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa (*Pure Red Cell Aplasia* – PRCA) (patrz punkt 4.4 - Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa).

- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.

- Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego, którzy nie mogą z różnych przyczyn otrzymywać właściwej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

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

Zastosowanie epoetyny alfa u chorych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym, którzy nie biorą udziału w programie autologicznej transfuzji krwi, jest przeciwwskazane u pacjentów z zaawansowaną chorobą tętnic wieńcowych, obwodowych, szyjnych lub mózgowych, w tym u chorych ze świeżym zawałem serca lub epizodem mózgowo-naczyniowym.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

U wszystkich pacjentów otrzymujących epoetynę alfa należy starannie monitorować ciśnienie tętnicze krwi i w razie konieczności podjąć leczenie w celu kontroli ciśnienia krwi. Epoetynę alfa należy stosować ostrożnie u chorych z nieleczonym, niewłaściwie leczonym lub słabo kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Konieczne może być dodanie lub zwiększenie dawek leków przeciwnadciśnieniowych. Leczenie epoetyną alfa należy przerwać w przypadku nadciśnienia tętniczego niepoddającego się kontroli.

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

U otrzymujących epoetynę alfa pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i nowotworem należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny do chwili osiągnięcia stabilnego poziomu, a następnie dokonywać pomiarów okresowych.

U wszystkich pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie hemoglobiny ze względu na potencjalnie zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i śmierci, jeśli pacjenci są leczeni przy stężeniach hemoglobiny powyżej stężenia docelowego dla danego wskazania do stosowania.

Podczas leczenia epoetyną alfa może wystąpić zależne od dawki umiarkowane zwiększenie liczby płytek krwi, utrzymujące się w prawidłowym zakresie. Zjawisko to zmniejsza się w trakcie dalszego leczenia. Ponadto zgłaszano trombocytozę powyżej prawidłowego zakresu. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi podczas pierwszych 8 tygodni leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa należy uwzględnić wszystkie inne przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, hemoliza, utrata krwi, niedobory witaminy B_{12} lub kwasu foliowego) i rozpocząć ich leczenie. W większości przypadków stężenie ferrytyny w surowicy zmniejsza się wraz ze zwiększeniem hematokrytu. W celu uzyskania optymalnej odpowiedzi na epoetynę alfa należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza w ustroju:
- u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi poniżej 100 ng/ml, zaleca się suplementację żelaza, np. 200-300 mg Fe^{2+}/dobę doustnie (100-200 mg Fe^{2+}/dobę u pacjentów pediatrycznych)
- u wszystkich pacjentów z nowotworami, u których wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się doustną suplementację żelaza w dawce 200-300 mg Fe^{2+}/dobę.

W przypadku podejmowania decyzji o zwiększeniu dawki epoetyny alfa u chorych z nowotworami należy również starannie rozważyć wszystkie powyższe dodatkowe czynniki niedokrwistości.

Bardzo rzadko u pacjentów leczonych epoetyną alfa obserwowano rozwój lub nasilenie porfirii. Epoetynę alfa należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z porfirią.

W celu poprawy możliwości identyfikacji czynników stymulujących erytropoezę (ang. *erythropoiesis-stimulating agents*, ESA) nazwę podawanego ESA należy wyraźnie zanotować (lub określić) w aktach pacjenta.

Przestawianie pacjentów z jednego leku z grupy ESA na inny należy wykonywać wyłącznie pod właściwym nadzorem.

Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa (PRCA)

PRCA zależna od przeciwciał była bardzo rzadko opisywana po leczeniu erytropoetyną podawaną podskórnie przez miesiące lub lata, głównie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Zgłaszano również przypadki u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem i rybawiryną podczas równoczesnego stosowania epoetyn. Produkt Binocrit nie jest dopuszczony do leczenia niedokrwistości związanej z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

U pacjentów, u których wystąpi nagły brak skuteczności leku, określany jako zmniejszenie stężenia hemoglobiny (o 1 do 2 g/dl lub 0,62 do 1,25 mmol/l na miesiąc) ze zwiększeniem liczby wymaganych przetoczeń, należy skontrolować liczbę retikulocytów i zbadać typowe przyczyny braku odpowiedzi na leczenie (np. niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B_{12}, zatrucie glinem, zakażenie lub zapalenie, utrata krwi i hemoliza).

Paradoksalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny i rozwój ciężkiej niedokrwistości powiązanej z małą liczbą retikulocytów powinny prowadzić do przerwania leczenia produktem Binocrit i oznaczenia przeciwciał przeciwko erytropoetynie. Należy również rozważyć wykonanie badania szpiku kostnego celem rozpoznania PRCA.

Nie należy rozpoczynać innego leczenia ESA ze względu na ryzyko reakcji krzyżowej.

Leczenie niedokrwistości objawowej u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży z przewlekłą niewydolnością nerek

Dane o immunogenności produktu Binocrit w przypadku podania podskórnego pacjentom zagrożonym PRCA zależną od przeciwciał (tzn. pacjentom z niedokrwistością pochodzenia nerkowego) są niewystarczające. Z tego powodu pacjentom z niedokrwistością pochodzenia nerkowego produkt leczniczy należy podawać dożylnie.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek szybkość przyrostu stężenia hemoglobiny powinna wynosić około 1 g/dl (0,62 mmol/l) na miesiąc i nie powinna przekraczać 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc w celu zminimalizowania ryzyka zwiększenia nadciśnienia tętniczego.

Stężenie hemoglobiny

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu, ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych lub naczyniowo-mózgowych, w tym udaru mózgu, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały znamiennych korzyści związanych z podawaniem epoetyny, gdy stężenie hemoglobiny wzrosło ponad poziom konieczny do kontrolowania objawów niedokrwistości i do uniknięcia przetaczania krwi.

U pacjentów poddawanych hemodializie wystąpiła zakrzepica przetoki, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub pacjentów z przetoką tętniczo-żylną z powikłaniami (np. stenozy, tętniaki itp.). U takich pacjentów zalecana jest wczesna rewizja przetoki i profilaktyka zakrzepicy, na przykład przez podanie kwasu acetylosalicylowego.

W pojedynczych przypadkach obserwowano hiperkaliemię, chociaż nie ustalono związku przyczynowego. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy monitorować stężenie elektrolitów w surowicy. W przypadku stwierdzenia zwiększonego lub rosnącego stężenia potasu w surowicy, oprócz właściwego leczenia hiperkaliemii należy rozważyć przerwanie stosowania epoetyny alfa do czasu wyrównania stężenia potasu w surowicy.

Często podczas hemodializy w trakcie leczenia epoetyną alfa konieczne jest zwiększenie dawki heparyny na skutek zwiększenia hematokrytu. Brak optymalnej heparynizacji może spowodować zablokowanie systemu dializacyjnego.

Z dotychczas dostępnych danych wynika, że wyrównanie niedokrwistości epoetyną alfa u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek niepoddawanych jeszcze dializie nie przyspiesza postępu niewydolności nerek.

Leczenie pacjentów z niedokrwistością wywołaną chemioterapią

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu, które stymulują głównie wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetynowe mogą ulegać ekspresji na powierzchniach komórek różnych guzów. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu zachodzi obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów. W kilku kontrolowanych badaniach nie wykazano, że epoetyny poprawiają całkowity czas przeżycia lub zmniejszają ryzyko progresji guza u pacjentów z niedokrwistością związaną z rakiem.

W kontrolowanych badaniach klinicznych zastosowanie epoetyny alfa i innych ESA wykazało:

- zmniejszoną kontrolę lokoregionalną u poddawanych radioterapii pacjentów z zaawansowanym rakiem głowy i szyi, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 14 g/dl (8,7 mmol/l),

- skrócony całkowity czas przeżycia i zwiększony odsetek zgonów związanych z progresją choroby po 4 miesiącach u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi otrzymujących chemioterapię, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),

- zwiększone ryzyko zgonu w przypadku podawania ESA w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą złośliwą, którzy nie otrzymują ani chemioterapii, ani nie są poddawani radioterapii. Czynniki stymulujące erytropoezę nie są zalecane do stosowania w tej grupie pacjentów.

W związku z powyższym, w niektórych sytuacjach klinicznych transfuzje krwi powinny być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzję o podawaniu rekombinowanej erytropoetyny należy podejmować w oparciu o ocenę stosunku korzyści i ryzyka z udziałem danego pacjenta, uwzględniając również specyficzny kontekst kliniczny. Czynniki, które należy uwzględnić w tej ocenie, powinny obejmować rodzaj nowotworu i jego stadium; stopień niedokrwistości; przewidywaną długość życia; środowisko, w którym pacjent jest leczony oraz preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).
Podczas oceny zasadności leczenia epoetyną alfa pacjentów z nowotworem otrzymujących chemioterapię (pacjenci, którzy mogą wymagać przetoczenia krwi) należy uwzględnić trwające 2 do 3 tygodni opóźnienie między podaniem epoetyny alfa a pojawieniem się erytrocytów indukowanych podaniem erytropoetyny.

Ponieważ u pacjentów z nowotworem otrzymujących środki stymulujące erytropoezę obserwowano zwiększoną częstość zaburzeń zakrzepowych (patrz punkt 4.8), należy starannie rozważyć stosunek tego ryzyka względem korzyści wynikających z leczenia (epoetyną alfa). Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z nowotworem i zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych, takich jak pacjenci z otyłością i pacjenci z zaburzeniami zakrzepowymi w wywiadzie (np. zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną). Badanie naukowe (badanie BEST) z udziałem kobiet z rakiem piersi z przerzutami miało za zadanie ustalenie, czy leczenie epoetyną alfa wykraczające poza wyrównanie

niedokrwistości może poprawić wyniki leczenia. W tym badaniu częstość zakończonych zgonem zaburzeń zakrzepowo-zatorowych była większa u pacjentek otrzymujących epoetynę alfa niż u pacjentek otrzymujących placebo (patrz punkt 5.1).

Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego w programie autologicznego przetoczenia krwi

Należy przestrzegać wszystkich specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z procedurami przedoperacyjnych autologicznych przetoczeń krwi, szczególnie z rutynowymi procedurami uzupełniania objętości krwi.

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym należy ustalić przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa przyczynę niedokrwistości i, jeśli to możliwe, wdrożyć odpowiednie leczenie. W tej populacji może występować ryzyko zaburzeń zakrzepowych i należy starannie rozważyć tę możliwość wobec korzyści wynikających z leczenia w tej grupie pacjentów.

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym powinni otrzymywać odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową, ponieważ u chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym mogą wystąpić zaburzenia zakrzepowe i naczyniowe, zwłaszcza u osób z istniejącą chorobą sercowo-naczyniową. Ponadto należy podjąć szczególne środki ostrożności u pacjentów ze skłonnością do rozwoju zakrzepicy żył głębokich. Również u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l) nie można wykluczyć, że leczenie epoetyną alfa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych/naczyniowych w okresie pooperacyjnym. Z tego względu leku nie należy stosować u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

Substancje pomocnicze

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułko-strzykawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów, że leczenie epoetyną alfa zmienia metabolizm innych produktów leczniczych. Jednak ze względu na wiązanie cyklosporyny z erytrocytami istnieje możliwość wystąpienia interakcji substancji. Jeśli epoetyna alfa podawana jest jednocześnie z cyklosporyną, należy kontrolować stężenie cyklosporyny we krwi i skorygować jej dawkę w razie zwiększenia hematokrytu.

Brak dowodów na interakcję między epoetyną alfa i czynnikiem stymulującym powstawanie granulocytów (G-CSF) lub czynnikiem stymulującym powstawanie granulocytów i makrofagów (GM-CSF) w odniesieniu do różnicowania hematologicznego lub proliferacji komórek guza uzyskanych drogą biopsji, ocenianych w badaniach *in vitro*.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania epoetyny alfa u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).
W rezultacie:

- U pacjentek z przewlekłą niewydolnością nerek produkt Binocrit należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalna korzyść przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.
- Nie zaleca się stosowania epoetyny alfa u kobiet w ciąży zakwalifikowanych do programu autologicznego przetoczenia krwi.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy egzogenna epoetyna alfa przenika do mleka ludzkiego.

Epoetynę alfa należy stosować z zachowaniem ostrożności u kobiet karmiących piersią. Należy podjąć decyzję, czy kontynuować/przerwać karmienie piersią lub czy kontynuować/przerwać podawanie epoetyny alfa, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia epoetyną alfa dla matki.

Nie zaleca się stosowania epoetyny alfa u kobiet karmiących piersią zakwalifikowanych do programu autologicznego przetoczenia krwi.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Binocrit nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U pacjentów z nowotworem i u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek najczęściej występującym działaniem niepożądanym podczas leczenia epoetyną alfa jest zależne od dawki podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego krwi. Należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi, szczególnie na początku leczenia (patrz punkt 4.4). Inne częste działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych epoetyny alfa to zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, drgawki, biegunka, nudności, ból głowy, objawy grypopodobne, gorączka, wysypka i wymioty. Objawy grypopodobne, obejmujące bóle głowy, bóle stawów, bóle mięśni i gorączkę, mogą wystąpić zwłaszcza na początku leczenia. Ich częstość może być różna w zależności od wskazania (patrz tabela niżej).

Ciężkie działania niepożądane obejmują zakrzepicę żylną i tętniczą oraz zatorowość (w tym przypadki śmiertelne), takie jak zakrzepica żył głębokich, zatory płucne, zakrzepica tętnicza (w tym zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego), zakrzepica naczyń siatkówki i zakrzepica przetoki (w tym sprzęt do dializ). Ponadto w badaniach klinicznych epoetyny alfa zgłaszano występowanie zdarzeń naczyniowo-mózgowych (w tym zawał mózgu i krwotok mózgowy) i przemijających napadów niedokrwiennych.

Zgłaszano występowanie tętniaków.

Obserwowano reakcje nadwrażliwości, obejmujące przypadki wysypki, pokrzywki, reakcję anafilaktyczną i obrzęk naczynioruchowy.

Podczas leczenia epoetyną alfa pacjentów z uprzednio prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi występował również przełom nadciśnieniowy z encefalopatią i drgawkami, wymagający natychmiastowej interwencji lekarskiej i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

Bardzo rzadko (w <1/10 000 przypadkach na pacjentorok) zgłaszano występowanie zależnej od przeciwciał aplazji czystoczerwonokrwinkowej po miesiącach lub latach leczenia epoetyną alfa (patrz punkt 4.4).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania epoetyny alfa oceniano u 142 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i u 765 pacjentów z nowotworem, uczestniczących w kontrolowanych placebo rejestracyjnych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą. Działania niepożądane zgłaszane

przez ≥ 0,2% leczonych epoetyną alfa pacjentów w tych badaniach, w dodatkowych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu są wymienione niżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Częstości określono jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działanie niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Nadpłytkowość (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zależna od przeciwciał aplazja czystoczerwonokrwinkowa[1] Nadpłytkowość (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Reakcja anafilaktyczna Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy (pacjenci z nowotworami)
	Często	Drgawki (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Ból głowy (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Udar mózgu
	Niezbyt często	Krwotok mózgowy[2] Drgawki (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zdarzenie naczyniowo-mózgowe[2] Encefalopatia nadciśnieniowa Przemijające napady niedokrwienne
Zaburzenia oka	Częstość nieznana	Zakrzepica naczyń siatkówki
Zaburzenia serca	Częstość nieznana	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zakrzepica żył głębokich[2] (pacjenci z nowotworami) 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] (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zatorowość płucna[2] (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Biegunka (pacjenci z nowotworami) 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	Ból stawów (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Ból stawów (pacjenci z nowotworami)
	Niezbyt często	Ból mięśni (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Ból 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 z nowotworami) Objawy grypopodobne (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Objawy grypopodobne (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Brak skuteczności substancji Obrzęk obwodowy Gorączka (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Częstość nieznana	Obecność przeciwciał przeciw erytropoetynie[1]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zakrzepice przetoki, w tym sprzętu do dializ (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)

[1]Częstość nie może być określona na podstawie badań klinicznych
[2] W tym przypadki zakończone zgonem.

Opis wybranych działań niepożądanych

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) może być powiązane ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu (patrz punkt 4.4).

U pacjentów poddawanych hemodializie wystąpiła zakrzepica przetoki, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub pacjentów z przetoką tętniczo-żylną z powikłaniami (np. stenozy, tętniaki itp.) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z nowotworami

U pacjentów z nowotworem, otrzymujących czynniki stymulujące erytropoezę, w tym epoetynę alfa, zgłaszano zwiększoną częstość zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz punkt 4.4).

Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym z wyjściowym stężeniem hemoglobiny w zakresie od 10 do 13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), częstość zakrzepowych zdarzeń naczyniowych (w większości zakrzepicy żył głębokich DVT) w łącznej populacji pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych wydawała się podobna w grupach otrzymujących różne dawki epoetyny alfa i grupie otrzymującej placebo, chociaż doświadczenie kliniczne jest ograniczone.

Ponadto u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (8,1 mmol/l) nie można wykluczyć, że leczenie epoetyną alfa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem naczyniowych zdarzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym.

4.9 Przedawkowanie

Indeks terapeutyczny epoetyny alfa jest bardzo szeroki. Przedawkowanie epoetyny alfa może spowodować skutki, które są nasileniem działań farmakologicznych tego hormonu. W przypadku wystąpienia nadmiernie dużych stężeń hemoglobiny lub wartości hematokrytu można wykonać flebotomię (krwioupust). W razie konieczności należy zapewnić dodatkowe leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne produkty stosowane w niedokrwistości, kod ATC: B03XA01

Binocrit jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Mechanizm działania

Erytropoetyna jest glikoproteiną, która jako czynnik stymulujący mitozę i hormon różnicujący stymuluje tworzenie erytrocytów z erytroidalnych komórek prekursorowych (komórek macierzystych).

Masa cząsteczkowa erytropoetyny wynosi 32 000 do 40 000 daltonów. Frakcja białkowa cząsteczki stanowi około 58% i składa się z 165 aminokwasów. Cztery łańcuchy węglowodanowe są połączone z cząsteczką białka przez trzy wiązania N-glikozydowe i jedno wiązanie O-glikozydowe. Epoetyna alfa uzyskana metodą inżynierii genetycznej jest glikozylowana i identyczna pod względem składu aminokwasowego i węglowodanowego z endogenną erytropoetyną ludzką, która została wyizolowana z moczu pacjentów z niedokrwistością.

Produkt Binocrit ma najwyższą czystość możliwą do uzyskania zgodnie z aktualną wiedzą. W szczególności w substancji czynnej w stężeniach stosowanych u ludzi nie są wykrywalne żadne pozostałości linii komórkowej używanej w procesie produkcji.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Skuteczność biologiczna epoetyny alfa została wykazana w różnych modelach zwierzęcych *in vivo* (szczury zdrowe i z niedokrwistością, myszy z policytemią). Po podaniu epoetyny alfa zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów oraz szybkość włączania ^{59}Fe.

W badaniach *in vitro* (hodowla komórek śledziony myszy) stwierdzono zwiększone wbudowywanie ^{3}H-tymidyny w jądrzaste komórki erytroidalne w śledzionie (ang. erythroid nucleated spleen cells) po inkubacji z epoetyną alfa.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przy użyciu hodowli komórek ludzkiego szpiku kostnego udało się wykazać, że epoetyna alfa stymuluje swoiście erytropoezę i nie wpływa na leukopoezę. Nie udało się wykryć działania cytotoksycznego epoetyny alfa na komórki szpiku kostnego.

Do trzech badań klinicznych kontrolowanych placebo włączono 721 pacjentów z nowotworami, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny: 389 pacjentów z nowotworami krwi (221 ze szpiczakiem mnogim, 144 z chłoniakiem złośliwym nieziarniczym i 24 z innymi nowotworami krwi) oraz 332 pacjentów z guzami litymi (piersi-172, narządu rodnego-64, płuc-23, gruczołu krokowego-22, przewodu pokarmowego-21 i innymi rodzajami guzów-30). Do dwóch dużych badań otwartych włączono 2697 pacjentów z nowotworem, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny, w tym 1895 z guzami litymi (piersi-683, płuc-260, narządu rodnego-174, przewodu pokarmowego-300 i innymi rodzajami guzów-478) oraz 802 pacjentów z nowotworami krwi.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 375 pacjentów z niedokrwistością z różnymi nowotworami z wyjątkiem nowotworów szpiku, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny, wykazano istotne zmniejszenie następstw związanych z niedokrwistością (np. uczucia zmęczenia, zmniejszenia energii i spadku aktywności) mierzonych za pomocą następujących narzędzi i skal: ogólna skala *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia* (FACT-An), skala oceny zmęczenia FACT-An i skala *Cancer Linear Analogue Scale* (CLAS). Dwa inne, mniejsze, randomizowane badania kliniczne kontrolowane placebo nie wykazały istotnej poprawy parametrów jakości życia ocenianej przy użyciu odpowiednio skali EORTC-QLQ-C30 lub skali CLAS.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który stymuluje głównie wytwarzanie erytrocytów. Receptory erytropoetynowe mogą ulegać ekspresji na powierzchni komórek różnych guzów.

Czas przeżycia i progresja guza były badane w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów, z czego cztery były kontrolowanymi placebo badaniami z podwójnie ślepą próbą , a jedno było badaniem otwartym. W badaniach brali udział pacjenci leczeni chemioterapią (dwa badania) lub wykorzystano populacje pacjentów, u których nie jest wskazane stosowanie czynników stymulujących erytropoezę: niedokrwistość u pacjentów z nowotworem nieleczonych chemioterapią oraz pacjenci z nowotworem w obrębie głowy i szyi poddawani radioterapii. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl (8,1 mmol/l); w pozostałych trzech badaniach 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l). W badaniu otwartym nie było różnicy w całkowitym czasie przeżycia między pacjentami leczonymi rekombinowaną ludzką erytropoetyną a produktami kontrolnymi. W czterech kontrolowanych placebo badaniach współczynnik ryzyka dla całkowitego czasu przeżycia wahał się w zakresie pomiędzy 1,25 i 2,47 na korzyść produktów kontrolnych. Badania te wykazały stałą, niewyjaśnioną, statystycznie znamienną nadmierną śmiertelność u pacjentów z niedokrwistością związaną z różnymi częstymi nowotworami, otrzymujących rekombinowaną ludzką erytropetynę, w porównaniu z produktami kontrolnymi. Całkowity czas przeżycia w badaniach nie mógł być zadowalająco wyjaśniony różnicami w częstości występowania zakrzepicy i powiązanych powikłań między pacjentami, którym podawano rekombinowaną ludzką erytropoetynę a pacjentami w grupie kontrolnej.

Przeprowadzono również analizę danych zebranych z poziomu pacjentów od ponad 13900 pacjentów z chorobą nowotworową (chemio-, radio-, chemioradioterapia lub brak terapii) uczestniczących w 53 kontrolowanych badaniach klinicznych różnych epoetyn. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia wykazała estymację punktową współczynnika ryzyka 1,06 na korzyść kontroli (95% CI: 1,00, 1,12; 53 badania i 13933 pacjentów), a dla pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących chemioterapię współczynnik ryzyka całkowitego czasu przeżycia wynosił 1,04 (95% CI: 0,97, 1,11; 38 badań i 10441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie

podwyższone względne ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę (patrz punkt 4.4).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą, 4038 niepoddawanych dializie pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i cukrzycą typu 2 oraz ze stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dl otrzymywało darbopoetynę alfa w celu osiągnięcia docelowego stężenia hemoglobiny 13 g/dl lub placebo (patrz punkt 4.4). W tym badaniu nie osiągnięto żadnego z pierwszorzędowych celów, którymi było wykazanie zmniejszenia ryzyka zgonów ze wszystkich przyczyn, chorobowości sercowo-naczyniowej lub schyłkowej choroby nerek (ESRD, ang. *End Stage Renal Disease*). Analiza pojedynczych składowych złożonych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (HR, ang. *Hazard Ratio*) (95% CI): zgon 1,05 (od 0,92 do 1,21), udar mózgu 1,92 (od 1,38 do 2,68), zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. *Congestive Heart Failure*) 0,89 (od 0,74 do 1,08), zawał serca (MI. ang. *Miocardial Infarction*) 0,96 (od 0,75 do 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia serca 0,84 (od 0,55 do 1,27), schyłkowa choroba nerek (ESRD) 1,02 (od 0,87 do 1,18).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność epoetyny alfa po podaniu podskórnym jest znacznie mniejsza niż po podaniu dożylnym: około 20%.

Eliminacja

Podanie dożylne

Pomiary stężenia epoetyny alfa po wielokrotnym podaniu dożylnym wykazały, że okres półtrwania wynosi około 4 godzin u zdrowych ochotników i jest nieco dłuższy u pacjentów z niewydolnością nerek - około 5 godzin. Okres półtrwania u dzieci wynosi około 6 godzin.

Podanie podskórne

Po wstrzyknięciu podskórnym stężenia epoetyny alfa w surowicy są znacznie mniejsze niż stężenia uzyskane po wstrzyknięciu dożylnym. Stężenia zwiększają się powoli i osiągają wartość maksymalną (C_{max}) po 12 do 18 godzin po podaniu dawki. (C_{max}) po podaniu podskórnym jest zawsze znacznie mniejsze od (C_{max}) po podaniu dożylnym (około 1/20 wartości).
Nie występuje kumulacja leku: stężenia pozostają takie same niezależnie od tego, czy były oznaczane 24 godziny po pierwszym wstrzyknięciu, czy 24 godziny po ostatnim wstrzyknięciu.
Ocena okresu półtrwania jest trudna w przypadku podania podskórnego i szacuje się, że wynosi około 24 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W niektórych nieklinicznych badaniach toksykologicznych prowadzonych na psach i szczurach (ale nie na małpach) leczenie epoetyną alfa wiązało się z subklinicznym włóknieniem szpiku kostnego (włóknienie szpiku kostnego jest znanym powikłaniem przewlekłej niewydolności nerek u ludzi i może być związane z wtórną nadczynnością przytarczyc lub nieznanymi czynnikami. Częstość włóknienia szpiku kostnego nie była zwiększona w badaniu obejmującym pacjentów poddawanych hemodializie, leczonych epoetyną alfa przez 3 lata w porównaniu z dopasowaną grupą kontrolną, złożoną z chorych dializowanych, nieleczonych epoetyną alfa).

W badaniach na zwierzętach wykazano, że epoetyna alfa podawana w dawkach tygodniowych przekraczających około 20 razy zalecaną dawkę tygodniową u ludzi, powodowała zmniejszenie masy ciała płodu, opóźnienie kostnienia i zwiększenie śmiertelności płodów. Zmiany te interpretuje się jako wtórne do zmniejszonego przyrostu masy ciała matki.

Epoetyna alfa nie powodowała żadnych zmian w badaniach mutagenności prowadzonych w hodowlach komórek bakterii i komórek ssaków oraz w teście mikrojąder prowadzonym *in vivo* u myszy.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań rakotwórczości. W literaturze istnieją sprzeczne doniesienia na temat potencjalnej istotnej roli erytropoetyn, jako czynników stymulujących proliferację guzów. Doniesienia te opierają się na wynikach badań *in vitro* prowadzonych na próbkach guzów ludzkich, ale ich znaczenie kliniczne jest niepewne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Disodu fosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Glicyna
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

W przypadku stosowania ambulatoryjnego pacjent może wyjąć produkt Binocrit z lodówki i przechowywać go w temperaturze do 25°C przez jeden ciągły okres do 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,4 ml roztworu w ampułko-strzykawkach (szkło typu I), z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony, z korkiem (guma z teflonową powierzchnią tłoczącą) zamknięte w blistrze.

Opakowanie zawiera 1 lub 6 ampułko-strzykawek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produktu Binocrit nie należy używać i należy go usunąć:
- jeśli płyn jest zabarwiony lub widoczne są pływające w nim cząstki;
- jeśli opakowanie utraciło szczelność;
- jeśli wiadomo lub istnieje przypuszczenie, że produkt został przypadkowo zamrożony lub
- jeśli doszło do uszkodzenia lodówki.

Ampułko-strzykawki są gotowe do użycia (patrz punkt 4.2). Nie wstrząsać ampułko-strzykawek. Ampułko-strzykawki mają wytłoczone pierścienie skalujące, umożliwiające częściowe użycie w razie potrzeby. Każdy pierścień skalujący odpowiada objętości 0,1 ml. Produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Należy pobierać tylko jedną dawkę produktu Binocrit ze strzykawki i usuwać niepotrzebny roztwór przed wstrzyknięciem.

Stosowanie ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę

Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega ukłuciu igłą. Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nadal naciskając tłok strzykawki wyjąć igłę z ciała pacjenta. Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po zwolnieniu tłoka.

Stosowanie ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

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

EU/1/07/410/007
EU/1/07/410/008
EU/1/07/410/033
EU/1/07/410/034

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Binocrit 5000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 10 000 j.m. epoetyny alfa*, co odpowiada 84,0 mikrograma na ml

1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml zawiera 5000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 42,0 mikrograma epoetyny alfa. * wytwarzanej w linii komórek CHO (ang. *Chinese Hamster Ovary*) metodami rekombinacji DNA
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (płyn do wstrzykiwań)
Przezroczysty, bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie niedokrwistości objawowej związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i pediatrycznych:

- Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów pediatrycznych i dorosłych poddawanych hemodializie oraz pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej (patrz punkt 4.4).

- Leczenie ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego, której towarzyszą objawy kliniczne u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek, która nie wymaga jeszcze leczenia dializą (patrz punkt 4.4).

Leczenie niedokrwistości i zmniejszenie ilości przetoczeń krwi u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu guzów litych, chłoniaka złośliwego lub szpiczaka mnogiego oraz pacjentów, u których przetoczenie krwi może być konieczne ze względu na stan ogólny (np. stan układu krążenia, niedokrwistość na początku chemioterapii).

Produkt Binocrit może być stosowany w celu uzyskania większej ilości krwi autologicznej u pacjentów zakwalifikowanych do programu przetoczeń. Należy rozważyć jego zastosowanie w tym wskazaniu z uwagi na doniesienia o ryzyku epizodów zakrzepowo-zatorowych. Leczenie należy stosować jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina (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 Binocrit może być stosowany w celu zmniejszenia narażenia na przetoczenia krwi allogenicznej u dorosłych pacjentów bez niedoboru żelaza przed dużymi operacjami ortopedycznymi w trybie planowym, z dużym ryzykiem powikłań po przetoczeniu krwi. Zastosowanie leku należy ograniczyć do chorych z umiarkowaną niedokrwistością (np. Hb 10-13 g/dl lub 6,2-8,1 mmol/l), gdy brak możliwości dokonania przetoczenia krwi autologicznej oraz przy przewidywanej umiarkowanej utracie krwi od 900 do 1800 ml.

W postępowaniu okołooperacyjnym należy zawsze stosować zasady dobrej praktyki zarządzania produktami krwi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Binocrit należy rozpoczynać pod kontrolą lekarzy z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z powyższymi wskazaniami.

Dawkowanie

Leczenie niedokrwistości objawowej u pacjentów dorosłych i pediatrycznych z przewlekłą niewydolnością nerek:

U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek produkt leczniczy należy podawać dożylnie (patrz punkt 4.4).

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz współistniejących stanów medycznych. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego pacjenta przez lekarza.

Docelowe stężenie hemoglobiny wynosi od 10 do 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) u osób dorosłych oraz od 9,5 do 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l) u pacjentów pediatrycznych.

Należy unikać utrzymującego się stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli utrzymujące się stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę epoetyny alfa o 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną alfa w dawce o 25% mniejszej od poprzednio stosowanej.
Ze względu na różnice osobnicze czasami można obserwować stężenia hemoglobiny u poszczególnych pacjentów powyżej i poniżej pożądanego poziomu.

Należy ściśle monitorować pacjentów w celu zapewnienia, że stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka epoetyny alfa do uzyskania odpowiedniej kontroli niedokrwistości i objawów niedokrwistości.

Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy ocenić wielkość zapasów żelaza i, w razie konieczności, podawać suplementy żelaza. Ponadto przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa należy wykluczyć inne przyczyny niedokrwistości, takie jak niedobór witaminy B_{12} lub kwasu foliowego. Brak odpowiedzi na leczenie epoetyną alfa może wynikać z następujących przyczyn: niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B_{12}; zatrucie glinem; współistniejące zakażenia; procesy zapalne lub urazy; utajona utrata krwi; hemoliza oraz zwłóknienie szpiku kostnego o różnej etiologii.

Dorośli pacjenci poddawani hemodializie:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną. Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki, należy je przeprowadzić w etapach trwających co najmniej cztery tygodnie. Na każdym etapie zwiększenie lub zmniejszenie dawki podawanej 3 razy w tygodniu powinno wynosić 25 j.m./kg.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: 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 drogą dożylną.
Dostępne dane kliniczne sugerują, że pacjenci z bardzo małym początkowym stężeniem hemoglobiny (< 6 g/dl lub < 3,75 mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci z mniej zaawansowaną wyjściową niedokrwistością (Hb > 8 g/dl lub > 5 mmol/l).

Pacjenci pediatryczni poddawani hemodializie:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną. Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki, należy je przeprowadzać etapami, zmieniając dawkę podawaną 3 razy w tygodniu o 25 j.m./kg w odstępach co najmniej 4 tygodni, aż do uzyskania założonego celu terapeutycznego.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 9,5 i 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).
Zwykle dzieci o masie ciała poniżej 30 kg wymagają większych dawek podtrzymujących niż dzieci o masie ciała powyżej 30 kg i dorośli.

W badaniach klinicznych po 6 miesiącach leczenia obserwowano stosowanie następujących dawek podtrzymujących:

	Dawka (j.m./kg podawana 3x /tydzień)	
Masa ciała (kg)	Mediana	Zwykła dawka podtrzymująca
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Dostępne dane kliniczne sugerują, że pacjenci pediatryczni z bardzo małym początkowym stężeniem hemoglobiny (< 6,8 g/dl lub < 4,25 mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci z większym początkowym stężeniem hemoglobiny (> 6,8 g/dl lub > 4,25 mmol/l).

Dorośli pacjenci poddawani dializie otrzewnowej:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
Dawka początkowa 50 j.m./kg 2 razy na tydzień drogą dożylną.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 10 i 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Dawka podtrzymująca od 25 do 50 j.m./kg 2 razy na tydzień, podzielona na 2 równe wstrzyknięcia.

Pacjenci dorośli z niewydolnością nerek niewymagający jeszcze leczenia dializą:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
Dawka początkowa 50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną, następnie w razie konieczności zwiększanie dawkowania etapami o 25 j.m./kg (przy dawkowaniu 3 razy w tygodniu), aż do osiągnięcia zamierzonego celu terapeutycznego (należy to przeprowadzać w etapach co najmniej czterotygodniowych).

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 10 i 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Dawka podtrzymująca od 17 do 33 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną.
Dawkowanie maksymalne nie powinno przekraczać 200 j.m./kg 3 razy w tygodniu.

Pacjenci z niedokrwistością wywołaną chemioterapią:

Pacjentom z niedokrwistością (np. stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) epoetynę alfa należy podawać podskórnie. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz ogólnego obciążenia chorobą. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego pacjenta przez lekarza.

Ze względu na różnice osobnicze czasami można obserwować stężenia hemoglobiny u poszczególnych pacjentów powyżej i poniżej pożądanego poziomu. Wahania stężenia hemoglobiny

należy skorygować poprzez zmianę dawki, uwzględniając docelowy zakres stężenia hemoglobiny, wynoszący od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać długotrwałego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Niżej opisano wytyczne dotyczące odpowiedniego dostosowania dawki w sytuacji, gdy wartości hemoglobiny przekraczają 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Leczenie epoetyną alfa należy kontynuować przez miesiąc po zakończeniu chemioterapii.

Dawka początkowa wynosi 150 j.m./kg i jest podawana podskórnie 3 razy w tygodniu. Alternatywnie, epoetynę alfa można podać w dawce początkowej 450 j.m./kg podskórnie raz w tygodniu.

- Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o ≥ 40 000/µl względem wartości wyjściowych, należy utrzymać stosowanie dawki 150 j.m./kg 3 razy w tygodniu lub dawki 450 j.m./kg raz w tygodniu.
- Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się o mniej niż 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększy się o mniej niż 40 000/µl w stosunku do wartości wyjściowych, dawkę należy zwiększyć do 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu. Jeśli po kolejnych 4 tygodniach leczenia dawką 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu stężenie hemoglobiny zwiększy się o ≥ 1 g/dl (≥ 0,62 mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o ≥ 40 000 komórek/µl, należy utrzymać stosowanie dawki 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu. Jeśli jednak stężenie hemoglobiny zwiększy się o < 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększy się o < 40 000 komórek/µl względem wartości wyjściowych, wystąpienie odpowiedzi na podawanie epoetyny alfa jest mało prawdopodobne i leczenie należy przerwać.

Zalecany sposób dawkowania przedstawia poniższy schemat:

150 j.m./kg 3x/tydzień
lub 450 j.m./kg raz w tygodniu

przez 4 tygodnie

Zwiększenie liczby retikulocytów o ≥ 40 000/µl

lub zwiększenie Hb o ≥ 1 g/dl

Docelowe stężenie Hb
(≤ 12 g/dl)

Zwiększenie liczby retikulocytów o ≥ 40 000/µl
lub zwiększenie Hb o ≥ 1 g/dl

Zwiększenie liczby retikulocytów o
< 40 000/µl
i zwiększenie Hb o < 1 g/dl

300 j.m./kg
3x/tydzień
przez 4 tygodnie

Zwiększenie liczby retikulocytów o
< 40 000/µl
i zwiększenie Hb o < 1 g/dl

Przerwać leczenie

Należy ściśle monitorować pacjentów, by zapewnić, że stosuje się najmniejszą zatwierdzoną dawkę epoetyny alfa do uzyskania odpowiedniego opanowania objawów niedokrwistości.

Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny w zakresie 10 g/dl-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l):
Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę epoetyny alfa o około 25 do 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną alfa w dawce o 25% mniejszej od poprzedniej dawki.

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

Produkt Binocrit należy podawać dożylnie.

W okresie pobierania krwi produkt Binocrit należy podawać po zakończeniu procedury pobrania krwi.

Pacjenci z łagodną niedokrwistością (hematokryt 33-39%), wymagający przygotowania zapasu ≥ 4 jednostek krwi, powinni być leczeni produktem Binocrit w dawce 600 j.m./kg masy ciała 2 razy na tydzień przez 3 tygodnie przed zabiegiem chirurgicznym. Stosując ten schemat udało się pobrać ≥ 4 jednostki krwi od 81% pacjentów leczonych epoetyną alfa w porównaniu z 37% pacjentów, u

których stosowano placebo. Terapia epoetyną alfa zmniejszała ryzyko konieczności podania krwi homologicznej o 50% w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi epoetyny alfa.

Wszyscy pacjenci leczeni produktem Binocrit powinni otrzymywać odpowiednie dawki żelaza (np. 200 mg żelaza na dobę, doustnie) przez cały okres leczenia. Podawanie żelaza należy rozpocząć jak najwcześniej, nawet kilka tygodni przed początkiem programu transfuzji autologicznych, aby uzyskać duży zapas żelaza przed rozpoczęciem leczenia produktem Binocrit.

Pacjenci dorośli zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym:

Należy stosować podskórną drogę podania.

Zalecana dawka epoetyny alfa wynosi 600 j.m./kg, podawana co tydzień przez trzy tygodnie (dni -21, -14 i -7) przed operacją i w dniu operacji (dzień 0). Jeśli istnieją wskazania do skrócenia czasu przygotowania do operacji poniżej trzech tygodni, epoetynę alfa należy podawać w dawce 300 j.m./kg raz na dobę przez 10 kolejnych dni przed operacją, w dniu operacji i przez cztery dni po operacji. Jeśli w badaniach hematologicznych w okresie przedoperacyjnym stężenie hemoglobiny osiągnie wartość 15 g/dl (9,38 mmol/l) lub większą, podawanie epoetyny alfa należy przerwać i nie podawać kolejnych dawek.

Należy starannie sprawdzić, czy na początku leczenia u pacjentów nie występuje niedobór żelaza.

Wszyscy chorzy leczeni epoetyną alfa powinni otrzymywać w trakcie leczenia właściwą suplementację żelaza (np. doustna substytucja żelaza w dawce 200 mg Fe^{2+} na dobę). W celu uzyskania odpowiednich zapasów żelaza suplementację żelaza należy w miarę możliwości rozpocząć przed leczeniem epoetyną alfa.

Sposób podawania

Podobnie jak w przypadku innych produktów przeznaczonych do wstrzykiwań należy sprawdzić, czy roztwór nie zawiera stałych cząstek lub czy nie nastąpiła zmiana jego zabarwienia. Produkt Binocrit jest produktem sterylnym, ale nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Podawać wymaganą ilość. Produktu leczniczego nie wolno podawać w infuzji dożylnej ani mieszać z innymi produktami leczniczymi (inne informacje, patrz punkt 6.6).

Wstrzyknięcie dożylne: przez co najmniej jedną do pięciu minut, w zależności od dawki całkowitej. U chorych poddawanych hemodializie lek można podać w szybkim wstrzyknięciu (bolusie) w trakcie sesji dializoterapii przez odpowiedni port żylny w linii dializacyjnej. Alternatywnie, wstrzyknięcie można wykonać na koniec sesji dializoterapii przez dren igły wprowadzonej do przetoki, a następnie wstrzyknąć 10 ml izotonicznego roztworu soli fizjologicznej w celu przepłukania drenu i zapewnienia zadowalającego wstrzyknięcia leku do krwiobiegu.
Wolniejsze podanie jest preferowane u chorych, którzy reagują na leczenie wystąpieniem objawów grypopodobnych.

Wstrzyknięcie podskórne: zwykle podczas jednego wstrzyknięcia nie należy przekraczać maksymalnej objętości 1 ml. W przypadku większych objętości wstrzyknięcie należy wykonać w więcej niż jedno miejsce.
Wstrzyknięcia wykonuje się w kończyny lub przednią ścianę brzucha.

W sytuacjach, w których lekarz określa, że pacjent lub opiekun może bezpiecznie i skutecznie podawać produkt Binocrit podskórnie, należy zapewnić instrukcję dotyczącą prawidłowej dawki i sposobu podawania.

„Instrukcje samodzielnego wykonywania wstrzyknięcia” można znaleźć na końcu ulotki dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Produktu Binocrit ani innych produktów erytropoetyny nie należy podawać chorym, u których po leczeniu którąkolwiek erytropoetyną wystąpiła wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa (*Pure Red Cell Aplasia* – PRCA) (patrz punkt 4.4 - Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa).

- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.

- Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego, którzy nie mogą z różnych przyczyn otrzymywać właściwej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

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

Zastosowanie epoetyny alfa u chorych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym, którzy nie biorą udziału w programie autologicznej transfuzji krwi, jest przeciwwskazane u pacjentów z zaawansowaną chorobą tętnic wieńcowych, obwodowych, szyjnych lub mózgowych, w tym u chorych ze świeżym zawałem serca lub epizodem mózgowo-naczyniowym.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

U wszystkich pacjentów otrzymujących epoetynę alfa należy starannie monitorować ciśnienie tętnicze krwi i w razie konieczności podjąć leczenie w celu kontroli ciśnienia krwi. Epoetynę alfa należy stosować ostrożnie u chorych z nieleczonym, niewłaściwie leczonym lub słabo kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Konieczne może być dodanie lub zwiększenie dawek leków przeciwnadciśnieniowych. Leczenie epoetyną alfa należy przerwać w przypadku nadciśnienia tętniczego niepoddającego się kontroli.

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

U otrzymujących epoetynę alfa pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i nowotworem należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny do chwili osiągnięcia stabilnego poziomu, a następnie dokonywać pomiarów okresowych.

U wszystkich pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie hemoglobiny ze względu na potencjalnie zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i śmierci, jeśli pacjenci są leczeni przy stężeniach hemoglobiny powyżej stężenia docelowego dla danego wskazania do stosowania.

Podczas leczenia epoetyną alfa może wystąpić zależne od dawki umiarkowane zwiększenie liczby płytek krwi, utrzymujące się w prawidłowym zakresie. Zjawisko to zmniejsza się w trakcie dalszego leczenia. Ponadto zgłaszano trombocytozę powyżej prawidłowego zakresu. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi podczas pierwszych 8 tygodni leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa należy uwzględnić wszystkie inne przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, hemoliza, utrata krwi, niedobory witaminy B_{12} lub kwasu foliowego) i rozpocząć ich leczenie. W większości przypadków stężenie ferrytyny w surowicy zmniejsza się wraz ze zwiększeniem hematokrytu. W celu uzyskania optymalnej odpowiedzi na epoetynę alfa należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza w ustroju:
- u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi poniżej 100 ng/ml, zaleca się suplementację żelaza, np. 200-300 mg Fe^{2+}/dobę doustnie (100-200 mg Fe^{2+}/dobę u pacjentów pediatrycznych)
- u wszystkich pacjentów z nowotworami, u których wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się doustną suplementację żelaza w dawce 200-300 mg Fe^{2+}/dobę.

W przypadku podejmowania decyzji o zwiększeniu dawki epoetyny alfa u chorych z nowotworami należy również starannie rozważyć wszystkie powyższe dodatkowe czynniki niedokrwistości.

Bardzo rzadko u pacjentów leczonych epoetyną alfa obserwowano rozwój lub nasilenie porfirii. Epoetynę alfa należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z porfirią.

W celu poprawy możliwości identyfikacji czynników stymulujących erytropoezę (ang. *erythropoiesis-stimulating agents*, ESA) nazwę podawanego ESA należy wyraźnie zanotować (lub określić) w aktach pacjenta.

Przestawianie pacjentów z jednego leku z grupy ESA na inny należy wykonywać wyłącznie pod właściwym nadzorem.

Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa (PRCA)

PRCA zależna od przeciwciał była bardzo rzadko opisywana po leczeniu erytropoetyną podawaną podskórnie przez miesiące lub lata, głównie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Zgłaszano również przypadki u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem i rybawiryną podczas równoczesnego stosowania epoetyn. Produkt Binocrit nie jest dopuszczony do leczenia niedokrwistości związanej z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

U pacjentów, u których wystąpi nagły brak skuteczności leku, określany jako zmniejszenie stężenia hemoglobiny (o 1 do 2 g/dl lub 0,62 do 1,25 mmol/l na miesiąc) ze zwiększeniem liczby wymaganych przetoczeń, należy skontrolować liczbę retikulocytów i zbadać typowe przyczyny braku odpowiedzi na leczenie (np. niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B_{12}, zatrucie glinem, zakażenie lub zapalenie, utrata krwi i hemoliza).

Paradoksalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny i rozwój ciężkiej niedokrwistości powiązanej z małą liczbą retikulocytów powinny prowadzić do przerwania leczenia produktem Binocrit i oznaczenia przeciwciał przeciwko erytropoetynie. Należy również rozważyć wykonanie badania szpiku kostnego celem rozpoznania PRCA.

Nie należy rozpoczynać innego leczenia ESA ze względu na ryzyko reakcji krzyżowej.

Leczenie niedokrwistości objawowej u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży z przewlekłą niewydolnością nerek

Dane o immunogenności produktu Binocrit w przypadku podania podskórnego pacjentom zagrożonym PRCA zależną od przeciwciał (tzn. pacjentom z niedokrwistością pochodzenia nerkowego) są niewystarczające. Z tego powodu pacjentom z niedokrwistością pochodzenia nerkowego produkt leczniczy należy podawać dożylnie.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek szybkość przyrostu stężenia hemoglobiny powinna wynosić około 1 g/dl (0,62 mmol/l) na miesiąc i nie powinna przekraczać 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc w celu zminimalizowania ryzyka zwiększenia nadciśnienia tętniczego.

Stężenie hemoglobiny

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu, ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych lub naczyniowo-mózgowych, w tym udaru mózgu, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały znamiennych korzyści związanych z podawaniem epoetyny, gdy stężenie hemoglobiny wzrosło ponad poziom konieczny do kontrolowania objawów niedokrwistości i do uniknięcia przetaczania krwi.

U pacjentów poddawanych hemodializie wystąpiła zakrzepica przetoki, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub pacjentów z przetoką tętniczo-żylną z powikłaniami (np. stenozy, tętniaki itp.). U takich pacjentów zalecana jest wczesna rewizja przetoki i profilaktyka zakrzepicy, na przykład przez podanie kwasu acetylosalicylowego.

W pojedynczych przypadkach obserwowano hiperkaliemię, chociaż nie ustalono związku przyczynowego. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy monitorować stężenie elektrolitów w surowicy. W przypadku stwierdzenia zwiększonego lub rosnącego stężenia potasu w surowicy, oprócz właściwego leczenia hiperkaliemii należy rozważyć przerwanie stosowania epoetyny alfa do czasu wyrównania stężenia potasu w surowicy.

Często podczas hemodializy w trakcie leczenia epoetyną alfa konieczne jest zwiększenie dawki heparyny na skutek zwiększenia hematokrytu. Brak optymalnej heparynizacji może spowodować zablokowanie systemu dializacyjnego.

Z dotychczas dostępnych danych wynika, że wyrównanie niedokrwistości epoetyną alfa u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek niepoddawanych jeszcze dializie nie przyspiesza postępu niewydolności nerek.

Leczenie pacjentów z niedokrwistością wywołaną chemioterapią

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu, które stymulują głównie wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetynowe mogą ulegać ekspresji na powierzchniach komórek różnych guzów. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu zachodzi obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów. W kilku kontrolowanych badaniach nie wykazano, że epoetyny poprawiają całkowity czas przeżycia lub zmniejszają ryzyko progresji guza u pacjentów z niedokrwistością związaną z rakiem.

W kontrolowanych badaniach klinicznych zastosowanie epoetyny alfa i innych ESA wykazało:

- zmniejszoną kontrolę lokoregionalną u poddawanych radioterapii pacjentów z zaawansowanym rakiem głowy i szyi, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 14 g/dl (8,7 mmol/l),

- skrócony całkowity czas przeżycia i zwiększony odsetek zgonów związanych z progresją choroby po 4 miesiącach u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi otrzymujących chemioterapię, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),

- zwiększone ryzyko zgonu w przypadku podawania ESA w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą złośliwą, którzy nie otrzymują ani chemioterapii, ani nie są poddawani radioterapii. Czynniki stymulujące erytropoezę nie są zalecane do stosowania w tej grupie pacjentów.

W związku z powyższym, w niektórych sytuacjach klinicznych transfuzje krwi powinny być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzję o podawaniu rekombinowanej erytropoetyny należy podejmować w oparciu o ocenę stosunku korzyści i ryzyka z udziałem danego pacjenta, uwzględniając również specyficzny kontekst kliniczny. Czynniki, które należy uwzględnić w tej ocenie, powinny obejmować rodzaj nowotworu i jego stadium; stopień niedokrwistości; przewidywaną długość życia; środowisko, w którym pacjent jest leczony oraz preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).
Podczas oceny zasadności leczenia epoetyną alfa pacjentów z nowotworem otrzymujących chemioterapię (pacjenci, którzy mogą wymagać przetoczenia krwi) należy uwzględnić trwające 2 do 3 tygodni opóźnienie między podaniem epoetyny alfa a pojawieniem się erytrocytów indukowanych podaniem erytropoetyny.

Ponieważ u pacjentów z nowotworem otrzymujących środki stymulujące erytropoezę obserwowano zwiększoną częstość zaburzeń zakrzepowych (patrz punkt 4.8), należy starannie rozważyć stosunek tego ryzyka względem korzyści wynikających z leczenia (epoetyną alfa). Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z nowotworem i zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych, takich jak pacjenci z otyłością i pacjenci z zaburzeniami zakrzepowymi w wywiadzie (np. zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną). Badanie naukowe (badanie BEST) z udziałem kobiet z rakiem piersi z przerzutami miało za zadanie ustalenie, czy leczenie epoetyną alfa wykraczające poza wyrównanie

niedokrwistości może poprawić wyniki leczenia. W tym badaniu częstość zakończonych zgonem zaburzeń zakrzepowo-zatorowych była większa u pacjentek otrzymujących epoetynę alfa niż u pacjentek otrzymujących placebo (patrz punkt 5.1).

Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego w programie autologicznego przetoczenia krwi

Należy przestrzegać wszystkich specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z procedurami przedoperacyjnych autologicznych przetoczeń krwi, szczególnie z rutynowymi procedurami uzupełniania objętości krwi.

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym należy ustalić przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa przyczynę niedokrwistości i, jeśli to możliwe, wdrożyć odpowiednie leczenie. W tej populacji może występować ryzyko zaburzeń zakrzepowych i należy starannie rozważyć tę możliwość wobec korzyści wynikających z leczenia w tej grupie pacjentów.

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym powinni otrzymywać odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową, ponieważ u chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym mogą wystąpić zaburzenia zakrzepowe i naczyniowe, zwłaszcza u osób z istniejącą chorobą sercowo-naczyniową. Ponadto należy podjąć szczególne środki ostrożności u pacjentów ze skłonnością do rozwoju zakrzepicy żył głębokich. Również u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l) nie można wykluczyć, że leczenie epoetyną alfa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych/naczyniowych w okresie pooperacyjnym. Z tego względu leku nie należy stosować u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

Substancje pomocnicze

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułko-strzykawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów, że leczenie epoetyną alfa zmienia metabolizm innych produktów leczniczych. Jednak ze względu na wiązanie cyklosporyny z erytrocytami istnieje możliwość wystąpienia interakcji substancji. Jeśli epoetyna alfa podawana jest jednocześnie z cyklosporyną, należy kontrolować stężenie cyklosporyny we krwi i skorygować jej dawkę w razie zwiększenia hematokrytu.

Brak dowodów na interakcję między epoetyną alfa i czynnikiem stymulującym powstawanie granulocytów (G-CSF) lub czynnikiem stymulującym powstawanie granulocytów i makrofagów (GM-CSF) w odniesieniu do różnicowania hematologicznego lub proliferacji komórek guza uzyskanych drogą biopsji, ocenianych w badaniach *in vitro*.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania epoetyny alfa u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).
W rezultacie:

- U pacjentek z przewlekłą niewydolnością nerek produkt Binocrit należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalna korzyść przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.
- Nie zaleca się stosowania epoetyny alfa u kobiet w ciąży zakwalifikowanych do programu autologicznego przetoczenia krwi.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy egzogenna epoetyna alfa przenika do mleka ludzkiego.

Epoetynę alfa należy stosować z zachowaniem ostrożności u kobiet karmiących piersią. Należy podjąć decyzję, czy kontynuować/przerwać karmienie piersią lub czy kontynuować/przerwać podawanie epoetyny alfa, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia epoetyną alfa dla matki.

Nie zaleca się stosowania epoetyny alfa u kobiet karmiących piersią zakwalifikowanych do programu autologicznego przetoczenia krwi.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Binocrit nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U pacjentów z nowotworem i u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek najczęściej występującym działaniem niepożądanym podczas leczenia epoetyną alfa jest zależne od dawki podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego krwi. Należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi, szczególnie na początku leczenia (patrz punkt 4.4). Inne częste działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych epoetyny alfa to zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, drgawki, biegunka, nudności, ból głowy, objawy grypopodobne, gorączka, wysypka i wymioty. Objawy grypopodobne, obejmujące bóle głowy, bóle stawów, bóle mięśni i gorączkę, mogą wystąpić zwłaszcza na początku leczenia. Ich częstość może być różna w zależności od wskazania (patrz tabela niżej).

Ciężkie działania niepożądane obejmują zakrzepicę żylną i tętniczą oraz zatorowość (w tym przypadki śmiertelne), takie jak zakrzepica żył głębokich, zatory płucne, zakrzepica tętnicza (w tym zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego), zakrzepica naczyń siatkówki i zakrzepica przetoki (w tym sprzęt do dializ). Ponadto w badaniach klinicznych epoetyny alfa zgłaszano występowanie zdarzeń naczyniowo-mózgowych (w tym zawał mózgu i krwotok mózgowy) i przemijających napadów niedokrwiennych.

Zgłaszano występowanie tętniaków.

Obserwowano reakcje nadwrażliwości, obejmujące przypadki wysypki, pokrzywki, reakcję anafilaktyczną i obrzęk naczynioruchowy.

Podczas leczenia epoetyną alfa pacjentów z uprzednio prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi występował również przełom nadciśnieniowy z encefalopatią i drgawkami, wymagający natychmiastowej interwencji lekarskiej i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

Bardzo rzadko (w <1/10 000 przypadkach na pacjentorok) zgłaszano występowanie zależnej od przeciwciał aplazji czystoczerwonokrwinkowej po miesiącach lub latach leczenia epoetyną alfa (patrz punkt 4.4).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania epoetyny alfa oceniano u 142 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i u 765 pacjentów z nowotworem, uczestniczących w kontrolowanych placebo rejestracyjnych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą. Działania niepożądane zgłaszane

przez ≥ 0,2% leczonych epoetyną alfa pacjentów w tych badaniach, w dodatkowych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu są wymienione niżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Częstości określono jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działanie niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Nadpłytkowość (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zależna od przeciwciał aplazja czystoczerwonokrwinkowa[1] Nadpłytkowość (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Reakcja anafilaktyczna Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy (pacjenci z nowotworami)
	Często	Drgawki (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Ból głowy (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Udar mózgu
	Niezbyt często	Krwotok mózgowy[2] Drgawki (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zdarzenie naczyniowo-mózgowe[2] Encefalopatia nadciśnieniowa Przemijające napady niedokrwienne
Zaburzenia oka	Częstość nieznana	Zakrzepica naczyń siatkówki
Zaburzenia serca	Częstość nieznana	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zakrzepica żył głębokich[2] (pacjenci z nowotworami) 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] (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zatorowość płucna[2] (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Biegunka (pacjenci z nowotworami) 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	Ból stawów (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Ból stawów (pacjenci z nowotworami)
	Niezbyt często	Ból mięśni (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Ból 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 z nowotworami) Objawy grypopodobne (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Objawy grypopodobne (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Brak skuteczności substancji Obrzęk obwodowy Gorączka (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Częstość nieznana	Obecność przeciwciał przeciw erytropoetynie[1]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zakrzepice przetoki, w tym sprzętu do dializ (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)

[1]Częstość nie może być określona na podstawie badań klinicznych
[2] W tym przypadki zakończone zgonem.

Opis wybranych działań niepożądanych

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) może być powiązane ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu (patrz punkt 4.4).

U pacjentów poddawanych hemodializie wystąpiła zakrzepica przetoki, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub pacjentów z przetoką tętniczo-żylną z powikłaniami (np. stenozy, tętniaki itp.) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z nowotworami

U pacjentów z nowotworem, otrzymujących czynniki stymulujące erytropoezę, w tym epoetynę alfa, zgłaszano zwiększoną częstość zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz punkt 4.4).

Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym z wyjściowym stężeniem hemoglobiny w zakresie od 10 do 13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), częstość zakrzepowych zdarzeń naczyniowych (w większości zakrzepicy żył głębokich DVT) w łącznej populacji pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych wydawała się podobna w grupach otrzymujących różne dawki epoetyny alfa i grupie otrzymującej placebo, chociaż doświadczenie kliniczne jest ograniczone.

Ponadto u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (8,1 mmol/l) nie można wykluczyć, że leczenie epoetyną alfa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem naczyniowych zdarzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym.

4.9 Przedawkowanie

Indeks terapeutyczny epoetyny alfa jest bardzo szeroki. Przedawkowanie epoetyny alfa może spowodować skutki, które są nasileniem działań farmakologicznych tego hormonu. W przypadku wystąpienia nadmiernie dużych stężeń hemoglobiny lub wartości hematokrytu można wykonać flebotomię (krwioupust). W razie konieczności należy zapewnić dodatkowe leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne produkty stosowane w niedokrwistości, kod ATC: B03XA01

Binocrit jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Mechanizm działania

Erytropoetyna jest glikoproteiną, która jako czynnik stymulujący mitozę i hormon różnicujący stymuluje tworzenie erytrocytów z erytroidalnych komórek prekursorowych (komórek macierzystych).

Masa cząsteczkowa erytropoetyny wynosi 32 000 do 40 000 daltonów. Frakcja białkowa cząsteczki stanowi około 58% i składa się z 165 aminokwasów. Cztery łańcuchy węglowodanowe są połączone z cząsteczką białka przez trzy wiązania N-glikozydowe i jedno wiązanie O-glikozydowe. Epoetyna alfa uzyskana metodą inżynierii genetycznej jest glikozylowana i identyczna pod względem składu aminokwasowego i węglowodanowego z endogenną erytropoetyną ludzką, która została wyizolowana z moczu pacjentów z niedokrwistością.

Produkt Binocrit ma najwyższą czystość możliwą do uzyskania zgodnie z aktualną wiedzą. W szczególności w substancji czynnej w stężeniach stosowanych u ludzi nie są wykrywalne żadne pozostałości linii komórkowej używanej w procesie produkcji.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Skuteczność biologiczna epoetyny alfa została wykazana w różnych modelach zwierzęcych *in vivo* (szczury zdrowe i z niedokrwistością, myszy z policytemią). Po podaniu epoetyny alfa zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów oraz szybkość włączania ^{59}Fe.

W badaniach *in vitro* (hodowla komórek śledziony myszy) stwierdzono zwiększone wbudowywanie ^{3}H-tymidyny w jądrzaste komórki erytroidalne w śledzionie (ang. erythroid nucleated spleen cells) po inkubacji z epoetyną alfa.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przy użyciu hodowli komórek ludzkiego szpiku kostnego udało się wykazać, że epoetyna alfa stymuluje swoiście erytropoezę i nie wpływa na leukopoezę. Nie udało się wykryć działania cytotoksycznego epoetyny alfa na komórki szpiku kostnego.

Do trzech badań klinicznych kontrolowanych placebo włączono 721 pacjentów z nowotworami, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny: 389 pacjentów z nowotworami krwi (221 ze szpiczakiem mnogim, 144 z chłoniakiem złośliwym nieziarniczym i 24 z innymi nowotworami krwi) oraz 332 pacjentów z guzami litymi (piersi-172, narządu rodnego-64, płuc-23, gruczołu krokowego-22, przewodu pokarmowego-21 i innymi rodzajami guzów-30). Do dwóch dużych badań otwartych włączono 2697 pacjentów z nowotworem, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny, w tym 1895 z guzami litymi (piersi-683, płuc-260, narządu rodnego-174, przewodu pokarmowego-300 i innymi rodzajami guzów-478) oraz 802 pacjentów z nowotworami krwi.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 375 pacjentów z niedokrwistością z różnymi nowotworami z wyjątkiem nowotworów szpiku, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny, wykazano istotne zmniejszenie następstw związanych z niedokrwistością (np. uczucia zmęczenia, zmniejszenia energii i spadku aktywności) mierzonych za pomocą następujących narzędzi i skal: ogólna skala *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia* (FACT-An), skala oceny zmęczenia FACT-An i skala *Cancer Linear Analogue Scale* (CLAS). Dwa inne, mniejsze, randomizowane badania kliniczne kontrolowane placebo nie wykazały istotnej poprawy parametrów jakości życia ocenianej przy użyciu odpowiednio skali EORTC-QLQ-C30 lub skali CLAS.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który stymuluje głównie wytwarzanie erytrocytów. Receptory erytropoetynowe mogą ulegać ekspresji na powierzchni komórek różnych guzów.

Czas przeżycia i progresja guza były badane w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów, z czego cztery były kontrolowanymi placebo badaniami z podwójnie ślepą próbą , a jedno było badaniem otwartym. W badaniach brali udział pacjenci leczeni chemioterapią (dwa badania) lub wykorzystano populacje pacjentów, u których nie jest wskazane stosowanie czynników stymulujących erytropoezę: niedokrwistość u pacjentów z nowotworem nieleczonych chemioterapią oraz pacjenci z nowotworem w obrębie głowy i szyi poddawani radioterapii. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl (8,1 mmol/l); w pozostałych trzech badaniach 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l). W badaniu otwartym nie było różnicy w całkowitym czasie przeżycia między pacjentami leczonymi rekombinowaną ludzką erytropoetyną a produktami kontrolnymi. W czterech kontrolowanych placebo badaniach współczynnik ryzyka dla całkowitego czasu przeżycia wahał się w zakresie pomiędzy 1,25 i 2,47 na korzyść produktów kontrolnych. Badania te wykazały stałą, niewyjaśnioną, statystycznie znamienną nadmierną śmiertelność u pacjentów z niedokrwistością związaną z różnymi częstymi nowotworami, otrzymujących rekombinowaną ludzką erytropetynę, w porównaniu z produktami kontrolnymi. Całkowity czas przeżycia w badaniach nie mógł być zadowalająco wyjaśniony różnicami w częstości występowania zakrzepicy i powiązanych powikłań między pacjentami, którym podawano rekombinowaną ludzką erytropoetynę a pacjentami w grupie kontrolnej.

Przeprowadzono również analizę danych zebranych z poziomu pacjentów od ponad 13900 pacjentów z chorobą nowotworową (chemio-, radio-, chemioradioterapia lub brak terapii) uczestniczących w 53 kontrolowanych badaniach klinicznych różnych epoetyn. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia wykazała estymację punktową współczynnika ryzyka 1,06 na korzyść kontroli (95% CI: 1,00, 1,12; 53 badania i 13933 pacjentów), a dla pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących chemioterapię współczynnik ryzyka całkowitego czasu przeżycia wynosił 1,04 (95% CI: 0,97, 1,11; 38 badań i 10441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie

podwyższone względne ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę (patrz punkt 4.4).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą, 4038 niepoddawanych dializie pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i cukrzycą typu 2 oraz ze stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dl otrzymywało darbopoetynę alfa w celu osiągnięcia docelowego stężenia hemoglobiny 13 g/dl lub placebo (patrz punkt 4.4). W tym badaniu nie osiągnięto żadnego z pierwszorzędowych celów, którymi było wykazanie zmniejszenia ryzyka zgonów ze wszystkich przyczyn, chorobowości sercowo-naczyniowej lub schyłkowej choroby nerek (ESRD, ang. *End Stage Renal Disease*). Analiza pojedynczych składowych złożonych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (HR, ang. *Hazard Ratio*) (95% CI): zgon 1,05 (od 0,92 do 1,21), udar mózgu 1,92 (od 1,38 do 2,68), zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. *Congestive Heart Failure*) 0,89 (od 0,74 do 1,08), zawał serca (MI. ang. *Miocardial Infarction*) 0,96 (od 0,75 do 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia serca 0,84 (od 0,55 do 1,27), schyłkowa choroba nerek (ESRD) 1,02 (od 0,87 do 1,18).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność epoetyny alfa po podaniu podskórnym jest znacznie mniejsza niż po podaniu dożylnym: około 20%.

Eliminacja

Podanie dożylne

Pomiary stężenia epoetyny alfa po wielokrotnym podaniu dożylnym wykazały, że okres półtrwania wynosi około 4 godzin u zdrowych ochotników i jest nieco dłuższy u pacjentów z niewydolnością nerek - około 5 godzin. Okres półtrwania u dzieci wynosi około 6 godzin.

Podanie podskórne

Po wstrzyknięciu podskórnym stężenia epoetyny alfa w surowicy są znacznie mniejsze niż stężenia uzyskane po wstrzyknięciu dożylnym. Stężenia zwiększają się powoli i osiągają wartość maksymalną (C_{max}) po 12 do 18 godzin po podaniu dawki. (C_{max}) po podaniu podskórnym jest zawsze znacznie mniejsze od (C_{max}) po podaniu dożylnym (około 1/20 wartości).
Nie występuje kumulacja leku: stężenia pozostają takie same niezależnie od tego, czy były oznaczane 24 godziny po pierwszym wstrzyknięciu, czy 24 godziny po ostatnim wstrzyknięciu.
Ocena okresu półtrwania jest trudna w przypadku podania podskórnego i szacuje się, że wynosi około 24 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W niektórych nieklinicznych badaniach toksykologicznych prowadzonych na psach i szczurach (ale nie na małpach) leczenie epoetyną alfa wiązało się z subklinicznym włóknieniem szpiku kostnego (włóknienie szpiku kostnego jest znanym powikłaniem przewlekłej niewydolności nerek u ludzi i może być związane z wtórną nadczynnością przytarczyc lub nieznanymi czynnikami. Częstość włóknienia szpiku kostnego nie była zwiększona w badaniu obejmującym pacjentów poddawanych hemodializie, leczonych epoetyną alfa przez 3 lata w porównaniu z dopasowaną grupą kontrolną, złożoną z chorych dializowanych, nieleczonych epoetyną alfa).

W badaniach na zwierzętach wykazano, że epoetyna alfa podawana w dawkach tygodniowych przekraczających około 20 razy zalecaną dawkę tygodniową u ludzi, powodowała zmniejszenie masy ciała płodu, opóźnienie kostnienia i zwiększenie śmiertelności płodów. Zmiany te interpretuje się jako wtórne do zmniejszonego przyrostu masy ciała matki.

Epoetyna alfa nie powodowała żadnych zmian w badaniach mutagenności prowadzonych w hodowlach komórek bakterii i komórek ssaków oraz w teście mikrojąder prowadzonym *in vivo* u myszy.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań rakotwórczości. W literaturze istnieją sprzeczne doniesienia na temat potencjalnej istotnej roli erytropoetyn, jako czynników stymulujących proliferację guzów. Doniesienia te opierają się na wynikach badań *in vitro* prowadzonych na próbkach guzów ludzkich, ale ich znaczenie kliniczne jest niepewne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Disodu fosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Glicyna
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

W przypadku stosowania ambulatoryjnego pacjent może wyjąć produkt Binocrit z lodówki i przechowywać go w temperaturze do 25°C przez jeden ciągły okres do 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml roztworu w ampułko-strzykawkach (szkło typu I), z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony, z korkiem (guma z teflonową powierzchnią tłoczącą) zamknięte w blistrze.

Opakowanie zawiera 1 lub 6 ampułko-strzykawek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produktu Binocrit nie należy używać i należy go usunąć:
- jeśli płyn jest zabarwiony lub widoczne są pływające w nim cząstki;
- jeśli opakowanie utraciło szczelność;
- jeśli wiadomo lub istnieje przypuszczenie, że produkt został przypadkowo zamrożony lub
- jeśli doszło do uszkodzenia lodówki.

Ampułko-strzykawki są gotowe do użycia (patrz punkt 4.2). Nie wstrząsać ampułko-strzykawek. Ampułko-strzykawki mają wytłoczone pierścienie skalujące, umożliwiające częściowe użycie w razie potrzeby. Każdy pierścień skalujący odpowiada objętości 0,1 ml. Produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Należy pobierać tylko jedną dawkę produktu Binocrit ze strzykawki i usuwać niepotrzebny roztwór przed wstrzyknięciem.

Stosowanie ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę

Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega ukłuciu igłą. Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nadal naciskając tłok strzykawki wyjąć igłę z ciała pacjenta. Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po zwolnieniu tłoka.

Stosowanie ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

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

EU/1/07/410/009
EU/1/07/410/010
EU/1/07/410/035
EU/1/07/410/036

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Binocrit 6000 j.m./0,6 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 10 000 j.m. epoetyny alfa*, co odpowiada 84,0 mikrograma na ml

1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,6 ml zawiera 6000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 50,4 mikrograma epoetyny alfa. * wytwarzanej w linii komórek CHO (ang. *Chinese Hamster Ovary*) metodami rekombinacji DNA
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (płyn do wstrzykiwań)
Przezroczysty, bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie niedokrwistości objawowej związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i pediatrycznych:

- Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów pediatrycznych i dorosłych poddawanych hemodializie oraz pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej (patrz punkt 4.4).

- Leczenie ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego, której towarzyszą objawy kliniczne u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek, która nie wymaga jeszcze leczenia dializą (patrz punkt 4.4).

Leczenie niedokrwistości i zmniejszenie ilości przetoczeń krwi u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu guzów litych, chłoniaka złośliwego lub szpiczaka mnogiego oraz pacjentów, u których przetoczenie krwi może być konieczne ze względu na stan ogólny (np. stan układu krążenia, niedokrwistość na początku chemioterapii).

Produkt Binocrit może być stosowany w celu uzyskania większej ilości krwi autologicznej u pacjentów zakwalifikowanych do programu przetoczeń. Należy rozważyć jego zastosowanie w tym wskazaniu z uwagi na doniesienia o ryzyku epizodów zakrzepowo-zatorowych. Leczenie należy stosować jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina (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 Binocrit może być stosowany w celu zmniejszenia narażenia na przetoczenia krwi allogenicznej u dorosłych pacjentów bez niedoboru żelaza przed dużymi operacjami ortopedycznymi w trybie planowym, z dużym ryzykiem powikłań po przetoczeniu krwi. Zastosowanie leku należy ograniczyć do chorych z umiarkowaną niedokrwistością (np. Hb 10-13 g/dl lub 6,2-8,1 mmol/l), gdy brak możliwości dokonania przetoczenia krwi autologicznej oraz przy przewidywanej umiarkowanej utracie krwi od 900 do 1800 ml.

W postępowaniu okołooperacyjnym należy zawsze stosować zasady dobrej praktyki zarządzania produktami krwi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Binocrit należy rozpoczynać pod kontrolą lekarzy z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z powyższymi wskazaniami.

Dawkowanie

Leczenie niedokrwistości objawowej u pacjentów dorosłych i pediatrycznych z przewlekłą niewydolnością nerek:

U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek produkt leczniczy należy podawać dożylnie (patrz punkt 4.4).

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz współistniejących stanów medycznych. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego pacjenta przez lekarza.

Docelowe stężenie hemoglobiny wynosi od 10 do 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) u osób dorosłych oraz od 9,5 do 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l) u pacjentów pediatrycznych.

Należy unikać utrzymującego się stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli utrzymujące się stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę epoetyny alfa o 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną alfa w dawce o 25% mniejszej od poprzednio stosowanej.
Ze względu na różnice osobnicze czasami można obserwować stężenia hemoglobiny u poszczególnych pacjentów powyżej i poniżej pożądanego poziomu.

Należy ściśle monitorować pacjentów w celu zapewnienia, że stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka epoetyny alfa do uzyskania odpowiedniej kontroli niedokrwistości i objawów niedokrwistości.

Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy ocenić wielkość zapasów żelaza i, w razie konieczności, podawać suplementy żelaza. Ponadto przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa należy wykluczyć inne przyczyny niedokrwistości, takie jak niedobór witaminy B_{12} lub kwasu foliowego. Brak odpowiedzi na leczenie epoetyną alfa może wynikać z następujących przyczyn: niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B_{12}; zatrucie glinem; współistniejące zakażenia; procesy zapalne lub urazy; utajona utrata krwi; hemoliza oraz zwłóknienie szpiku kostnego o różnej etiologii.

Dorośli pacjenci poddawani hemodializie:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną. Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki, należy je przeprowadzić w etapach trwających co najmniej cztery tygodnie. Na każdym etapie zwiększenie lub zmniejszenie dawki podawanej 3 razy w tygodniu powinno wynosić 25 j.m./kg.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: 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 drogą dożylną.
Dostępne dane kliniczne sugerują, że pacjenci z bardzo małym początkowym stężeniem hemoglobiny (< 6 g/dl lub < 3,75 mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci z mniej zaawansowaną wyjściową niedokrwistością (Hb > 8 g/dl lub > 5 mmol/l).

Pacjenci pediatryczni poddawani hemodializie:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną. Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki, należy je przeprowadzać etapami, zmieniając dawkę podawaną 3 razy w tygodniu o 25 j.m./kg w odstępach co najmniej 4 tygodni, aż do uzyskania założonego celu terapeutycznego.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 9,5 i 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).
Zwykle dzieci o masie ciała poniżej 30 kg wymagają większych dawek podtrzymujących niż dzieci o masie ciała powyżej 30 kg i dorośli.

W badaniach klinicznych po 6 miesiącach leczenia obserwowano stosowanie następujących dawek podtrzymujących:

	Dawka (j.m./kg podawana 3x /tydzień)	
Masa ciała (kg)	Mediana	Zwykła dawka podtrzymująca
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Dostępne dane kliniczne sugerują, że pacjenci pediatryczni z bardzo małym początkowym stężeniem hemoglobiny (< 6,8 g/dl lub < 4,25 mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci z większym początkowym stężeniem hemoglobiny (> 6,8 g/dl lub > 4,25 mmol/l).

Dorośli pacjenci poddawani dializie otrzewnowej:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
Dawka początkowa 50 j.m./kg 2 razy na tydzień drogą dożylną.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 10 i 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Dawka podtrzymująca od 25 do 50 j.m./kg 2 razy na tydzień, podzielona na 2 równe wstrzyknięcia.

Pacjenci dorośli z niewydolnością nerek niewymagający jeszcze leczenia dializą:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
Dawka początkowa 50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną, następnie w razie konieczności zwiększanie dawkowania etapami o 25 j.m./kg (przy dawkowaniu 3 razy w tygodniu), aż do osiągnięcia zamierzonego celu terapeutycznego (należy to przeprowadzać w etapach co najmniej czterotygodniowych).

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 10 i 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Dawka podtrzymująca od 17 do 33 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną.
Dawkowanie maksymalne nie powinno przekraczać 200 j.m./kg 3 razy w tygodniu.

Pacjenci z niedokrwistością wywołaną chemioterapią:

Pacjentom z niedokrwistością (np. stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) epoetynę alfa należy podawać podskórnie. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz ogólnego obciążenia chorobą. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego pacjenta przez lekarza.

Ze względu na różnice osobnicze czasami można obserwować stężenia hemoglobiny u poszczególnych pacjentów powyżej i poniżej pożądanego poziomu. Wahania stężenia hemoglobiny

należy skorygować poprzez zmianę dawki, uwzględniając docelowy zakres stężenia hemoglobiny, wynoszący od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać długotrwałego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Niżej opisano wytyczne dotyczące odpowiedniego dostosowania dawki w sytuacji, gdy wartości hemoglobiny przekraczają 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Leczenie epoetyną alfa należy kontynuować przez miesiąc po zakończeniu chemioterapii.

Dawka początkowa wynosi 150 j.m./kg i jest podawana podskórnie 3 razy w tygodniu. Alternatywnie, epoetynę alfa można podać w dawce początkowej 450 j.m./kg podskórnie raz w tygodniu.

- Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o ≥ 40 000/µl względem wartości wyjściowych, należy utrzymać stosowanie dawki 150 j.m./kg 3 razy w tygodniu lub dawki 450 j.m./kg raz w tygodniu.
- Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się o mniej niż 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększy się o mniej niż 40 000/µl w stosunku do wartości wyjściowych, dawkę należy zwiększyć do 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu. Jeśli po kolejnych 4 tygodniach leczenia dawką 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu stężenie hemoglobiny zwiększy się o ≥ 1 g/dl (≥ 0,62 mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o ≥ 40 000 komórek/µl, należy utrzymać stosowanie dawki 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu. Jeśli jednak stężenie hemoglobiny zwiększy się o < 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększy się o < 40 000 komórek/µl względem wartości wyjściowych, wystąpienie odpowiedzi na podawanie epoetyny alfa jest mało prawdopodobne i leczenie należy przerwać.

Zalecany sposób dawkowania przedstawia poniższy schemat:

150 j.m./kg 3x/tydzień
lub 450 j.m./kg raz w tygodniu

przez 4 tygodnie

Zwiększenie liczby retikulocytów o ≥ 40 000/µl

lub zwiększenie Hb o ≥ 1 g/dl

Docelowe stężenie Hb
(≤ 12 g/dl)

Zwiększenie liczby retikulocytów o ≥ 40 000/µl
lub zwiększenie Hb o ≥ 1 g/dl

Zwiększenie liczby retikulocytów o
< 40 000/µl
i zwiększenie Hb o < 1 g/dl

300 j.m./kg
3x/tydzień
przez 4 tygodnie

Zwiększenie liczby retikulocytów o
< 40 000/µl
i zwiększenie Hb o < 1 g/dl

Przerwać leczenie

Należy ściśle monitorować pacjentów, by zapewnić, że stosuje się najmniejszą zatwierdzoną dawkę epoetyny alfa do uzyskania odpowiedniego opanowania objawów niedokrwistości.

Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny w zakresie 10 g/dl-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l):
Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę epoetyny alfa o około 25 do 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną alfa w dawce o 25% mniejszej od poprzedniej dawki.

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

Produkt Binocrit należy podawać dożylnie.

W okresie pobierania krwi produkt Binocrit należy podawać po zakończeniu procedury pobrania krwi.

Pacjenci z łagodną niedokrwistością (hematokryt 33-39%), wymagający przygotowania zapasu ≥ 4 jednostek krwi, powinni być leczeni produktem Binocrit w dawce 600 j.m./kg masy ciała 2 razy na tydzień przez 3 tygodnie przed zabiegiem chirurgicznym. Stosując ten schemat udało się pobrać ≥ 4 jednostki krwi od 81% pacjentów leczonych epoetyną alfa w porównaniu z 37% pacjentów, u

których stosowano placebo. Terapia epoetyną alfa zmniejszała ryzyko konieczności podania krwi homologicznej o 50% w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi epoetyny alfa.

Wszyscy pacjenci leczeni produktem Binocrit powinni otrzymywać odpowiednie dawki żelaza (np. 200 mg żelaza na dobę, doustnie) przez cały okres leczenia. Podawanie żelaza należy rozpocząć jak najwcześniej, nawet kilka tygodni przed początkiem programu transfuzji autologicznych, aby uzyskać duży zapas żelaza przed rozpoczęciem leczenia produktem Binocrit.

Pacjenci dorośli zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym:

Należy stosować podskórną drogę podania.

Zalecana dawka epoetyny alfa wynosi 600 j.m./kg, podawana co tydzień przez trzy tygodnie (dni -21, -14 i -7) przed operacją i w dniu operacji (dzień 0). Jeśli istnieją wskazania do skrócenia czasu przygotowania do operacji poniżej trzech tygodni, epoetynę alfa należy podawać w dawce 300 j.m./kg raz na dobę przez 10 kolejnych dni przed operacją, w dniu operacji i przez cztery dni po operacji. Jeśli w badaniach hematologicznych w okresie przedoperacyjnym stężenie hemoglobiny osiągnie wartość 15 g/dl (9,38 mmol/l) lub większą, podawanie epoetyny alfa należy przerwać i nie podawać kolejnych dawek.

Należy starannie sprawdzić, czy na początku leczenia u pacjentów nie występuje niedobór żelaza.

Wszyscy chorzy leczeni epoetyną alfa powinni otrzymywać w trakcie leczenia właściwą suplementację żelaza (np. doustna substytucja żelaza w dawce 200 mg Fe^{2+} na dobę). W celu uzyskania odpowiednich zapasów żelaza suplementację żelaza należy w miarę możliwości rozpocząć przed leczeniem epoetyną alfa.

Sposób podawania

Podobnie jak w przypadku innych produktów przeznaczonych do wstrzykiwań należy sprawdzić, czy roztwór nie zawiera stałych cząstek lub czy nie nastąpiła zmiana jego zabarwienia. Produkt Binocrit jest produktem sterylnym, ale nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Podawać wymaganą ilość. Produktu leczniczego nie wolno podawać w infuzji dożylnej ani mieszać z innymi produktami leczniczymi (inne informacje, patrz punkt 6.6).

Wstrzyknięcie dożylne: przez co najmniej jedną do pięciu minut, w zależności od dawki całkowitej. U chorych poddawanych hemodializie lek można podać w szybkim wstrzyknięciu (bolusie) w trakcie sesji dializoterapii przez odpowiedni port żylny w linii dializacyjnej. Alternatywnie, wstrzyknięcie można wykonać na koniec sesji dializoterapii przez dren igły wprowadzonej do przetoki, a następnie wstrzyknąć 10 ml izotonicznego roztworu soli fizjologicznej w celu przepłukania drenu i zapewnienia zadowalającego wstrzyknięcia leku do krwiobiegu.
Wolniejsze podanie jest preferowane u chorych, którzy reagują na leczenie wystąpieniem objawów grypopodobnych.

Wstrzyknięcie podskórne: zwykle podczas jednego wstrzyknięcia nie należy przekraczać maksymalnej objętości 1 ml. W przypadku większych objętości wstrzyknięcie należy wykonać w więcej niż jedno miejsce.
Wstrzyknięcia wykonuje się w kończyny lub przednią ścianę brzucha.

W sytuacjach, w których lekarz określa, że pacjent lub opiekun może bezpiecznie i skutecznie podawać produkt Binocrit podskórnie, należy zapewnić instrukcję dotyczącą prawidłowej dawki i sposobu podawania.

„Instrukcje samodzielnego wykonywania wstrzyknięcia” można znaleźć na końcu ulotki dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Produktu Binocrit ani innych produktów erytropoetyny nie należy podawać chorym, u których po leczeniu którąkolwiek erytropoetyną wystąpiła wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa (*Pure Red Cell Aplasia* – PRCA) (patrz punkt 4.4 - Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa).

- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.

- Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego, którzy nie mogą z różnych przyczyn otrzymywać właściwej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

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

Zastosowanie epoetyny alfa u chorych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym, którzy nie biorą udziału w programie autologicznej transfuzji krwi, jest przeciwwskazane u pacjentów z zaawansowaną chorobą tętnic wieńcowych, obwodowych, szyjnych lub mózgowych, w tym u chorych ze świeżym zawałem serca lub epizodem mózgowo-naczyniowym.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

U wszystkich pacjentów otrzymujących epoetynę alfa należy starannie monitorować ciśnienie tętnicze krwi i w razie konieczności podjąć leczenie w celu kontroli ciśnienia krwi. Epoetynę alfa należy stosować ostrożnie u chorych z nieleczonym, niewłaściwie leczonym lub słabo kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Konieczne może być dodanie lub zwiększenie dawek leków przeciwnadciśnieniowych. Leczenie epoetyną alfa należy przerwać w przypadku nadciśnienia tętniczego niepoddającego się kontroli.

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

U otrzymujących epoetynę alfa pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i nowotworem należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny do chwili osiągnięcia stabilnego poziomu, a następnie dokonywać pomiarów okresowych.

U wszystkich pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie hemoglobiny ze względu na potencjalnie zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i śmierci, jeśli pacjenci są leczeni przy stężeniach hemoglobiny powyżej stężenia docelowego dla danego wskazania do stosowania.

Podczas leczenia epoetyną alfa może wystąpić zależne od dawki umiarkowane zwiększenie liczby płytek krwi, utrzymujące się w prawidłowym zakresie. Zjawisko to zmniejsza się w trakcie dalszego leczenia. Ponadto zgłaszano trombocytozę powyżej prawidłowego zakresu. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi podczas pierwszych 8 tygodni leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa należy uwzględnić wszystkie inne przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, hemoliza, utrata krwi, niedobory witaminy B_{12} lub kwasu foliowego) i rozpocząć ich leczenie. W większości przypadków stężenie ferrytyny w surowicy zmniejsza się wraz ze zwiększeniem hematokrytu. W celu uzyskania optymalnej odpowiedzi na epoetynę alfa należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza w ustroju:
- u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi poniżej 100 ng/ml, zaleca się suplementację żelaza, np. 200-300 mg Fe^{2+}/dobę doustnie (100-200 mg Fe^{2+}/dobę u pacjentów pediatrycznych)
- u wszystkich pacjentów z nowotworami, u których wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się doustną suplementację żelaza w dawce 200-300 mg Fe^{2+}/dobę.

W przypadku podejmowania decyzji o zwiększeniu dawki epoetyny alfa u chorych z nowotworami należy również starannie rozważyć wszystkie powyższe dodatkowe czynniki niedokrwistości.

Bardzo rzadko u pacjentów leczonych epoetyną alfa obserwowano rozwój lub nasilenie porfirii. Epoetynę alfa należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z porfirią.

W celu poprawy możliwości identyfikacji czynników stymulujących erytropoezę (ang. *erythropoiesis-stimulating agents*, ESA) nazwę podawanego ESA należy wyraźnie zanotować (lub określić) w aktach pacjenta.

Przestawianie pacjentów z jednego leku z grupy ESA na inny należy wykonywać wyłącznie pod właściwym nadzorem.

Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa (PRCA)

PRCA zależna od przeciwciał była bardzo rzadko opisywana po leczeniu erytropoetyną podawaną podskórnie przez miesiące lub lata, głównie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Zgłaszano również przypadki u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem i rybawiryną podczas równoczesnego stosowania epoetyn. Produkt Binocrit nie jest dopuszczony do leczenia niedokrwistości związanej z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

U pacjentów, u których wystąpi nagły brak skuteczności leku, określany jako zmniejszenie stężenia hemoglobiny (o 1 do 2 g/dl lub 0,62 do 1,25 mmol/l na miesiąc) ze zwiększeniem liczby wymaganych przetoczeń, należy skontrolować liczbę retikulocytów i zbadać typowe przyczyny braku odpowiedzi na leczenie (np. niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B_{12}, zatrucie glinem, zakażenie lub zapalenie, utrata krwi i hemoliza).

Paradoksalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny i rozwój ciężkiej niedokrwistości powiązanej z małą liczbą retikulocytów powinny prowadzić do przerwania leczenia produktem Binocrit i oznaczenia przeciwciał przeciwko erytropoetynie. Należy również rozważyć wykonanie badania szpiku kostnego celem rozpoznania PRCA.

Nie należy rozpoczynać innego leczenia ESA ze względu na ryzyko reakcji krzyżowej.

Leczenie niedokrwistości objawowej u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży z przewlekłą niewydolnością nerek

Dane o immunogenności produktu Binocrit w przypadku podania podskórnego pacjentom zagrożonym PRCA zależną od przeciwciał (tzn. pacjentom z niedokrwistością pochodzenia nerkowego) są niewystarczające. Z tego powodu pacjentom z niedokrwistością pochodzenia nerkowego produkt leczniczy należy podawać dożylnie.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek szybkość przyrostu stężenia hemoglobiny powinna wynosić około 1 g/dl (0,62 mmol/l) na miesiąc i nie powinna przekraczać 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc w celu zminimalizowania ryzyka zwiększenia nadciśnienia tętniczego.

Stężenie hemoglobiny

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu, ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych lub naczyniowo-mózgowych, w tym udaru mózgu, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały znamiennych korzyści związanych z podawaniem epoetyny, gdy stężenie hemoglobiny wzrosło ponad poziom konieczny do kontrolowania objawów niedokrwistości i do uniknięcia przetaczania krwi.

U pacjentów poddawanych hemodializie wystąpiła zakrzepica przetoki, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub pacjentów z przetoką tętniczo-żylną z powikłaniami (np. stenozy, tętniaki itp.). U takich pacjentów zalecana jest wczesna rewizja przetoki i profilaktyka zakrzepicy, na przykład przez podanie kwasu acetylosalicylowego.

W pojedynczych przypadkach obserwowano hiperkaliemię, chociaż nie ustalono związku przyczynowego. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy monitorować stężenie elektrolitów w surowicy. W przypadku stwierdzenia zwiększonego lub rosnącego stężenia potasu w surowicy, oprócz właściwego leczenia hiperkaliemii należy rozważyć przerwanie stosowania epoetyny alfa do czasu wyrównania stężenia potasu w surowicy.

Często podczas hemodializy w trakcie leczenia epoetyną alfa konieczne jest zwiększenie dawki heparyny na skutek zwiększenia hematokrytu. Brak optymalnej heparynizacji może spowodować zablokowanie systemu dializacyjnego.

Z dotychczas dostępnych danych wynika, że wyrównanie niedokrwistości epoetyną alfa u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek niepoddawanych jeszcze dializie nie przyspiesza postępu niewydolności nerek.

Leczenie pacjentów z niedokrwistością wywołaną chemioterapią

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu, które stymulują głównie wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetynowe mogą ulegać ekspresji na powierzchniach komórek różnych guzów. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu zachodzi obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów. W kilku kontrolowanych badaniach nie wykazano, że epoetyny poprawiają całkowity czas przeżycia lub zmniejszają ryzyko progresji guza u pacjentów z niedokrwistością związaną z rakiem.

W kontrolowanych badaniach klinicznych zastosowanie epoetyny alfa i innych ESA wykazało:

- zmniejszoną kontrolę lokoregionalną u poddawanych radioterapii pacjentów z zaawansowanym rakiem głowy i szyi, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 14 g/dl (8,7 mmol/l),

- skrócony całkowity czas przeżycia i zwiększony odsetek zgonów związanych z progresją choroby po 4 miesiącach u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi otrzymujących chemioterapię, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),

- zwiększone ryzyko zgonu w przypadku podawania ESA w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą złośliwą, którzy nie otrzymują ani chemioterapii, ani nie są poddawani radioterapii. Czynniki stymulujące erytropoezę nie są zalecane do stosowania w tej grupie pacjentów.

W związku z powyższym, w niektórych sytuacjach klinicznych transfuzje krwi powinny być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzję o podawaniu rekombinowanej erytropoetyny należy podejmować w oparciu o ocenę stosunku korzyści i ryzyka z udziałem danego pacjenta, uwzględniając również specyficzny kontekst kliniczny. Czynniki, które należy uwzględnić w tej ocenie, powinny obejmować rodzaj nowotworu i jego stadium; stopień niedokrwistości; przewidywaną długość życia; środowisko, w którym pacjent jest leczony oraz preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).
Podczas oceny zasadności leczenia epoetyną alfa pacjentów z nowotworem otrzymujących chemioterapię (pacjenci, którzy mogą wymagać przetoczenia krwi) należy uwzględnić trwające 2 do 3 tygodni opóźnienie między podaniem epoetyny alfa a pojawieniem się erytrocytów indukowanych podaniem erytropoetyny.

Ponieważ u pacjentów z nowotworem otrzymujących środki stymulujące erytropoezę obserwowano zwiększoną częstość zaburzeń zakrzepowych (patrz punkt 4.8), należy starannie rozważyć stosunek tego ryzyka względem korzyści wynikających z leczenia (epoetyną alfa). Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z nowotworem i zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych, takich jak pacjenci z otyłością i pacjenci z zaburzeniami zakrzepowymi w wywiadzie (np. zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną). Badanie naukowe (badanie BEST) z udziałem kobiet z rakiem piersi z przerzutami miało za zadanie ustalenie, czy leczenie epoetyną alfa wykraczające poza wyrównanie

niedokrwistości może poprawić wyniki leczenia. W tym badaniu częstość zakończonych zgonem zaburzeń zakrzepowo-zatorowych była większa u pacjentek otrzymujących epoetynę alfa niż u pacjentek otrzymujących placebo (patrz punkt 5.1).

Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego w programie autologicznego przetoczenia krwi

Należy przestrzegać wszystkich specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z procedurami przedoperacyjnych autologicznych przetoczeń krwi, szczególnie z rutynowymi procedurami uzupełniania objętości krwi.

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym należy ustalić przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa przyczynę niedokrwistości i, jeśli to możliwe, wdrożyć odpowiednie leczenie. W tej populacji może występować ryzyko zaburzeń zakrzepowych i należy starannie rozważyć tę możliwość wobec korzyści wynikających z leczenia w tej grupie pacjentów.

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym powinni otrzymywać odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową, ponieważ u chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym mogą wystąpić zaburzenia zakrzepowe i naczyniowe, zwłaszcza u osób z istniejącą chorobą sercowo-naczyniową. Ponadto należy podjąć szczególne środki ostrożności u pacjentów ze skłonnością do rozwoju zakrzepicy żył głębokich. Również u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l) nie można wykluczyć, że leczenie epoetyną alfa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych/naczyniowych w okresie pooperacyjnym. Z tego względu leku nie należy stosować u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

Substancje pomocnicze

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułko-strzykawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów, że leczenie epoetyną alfa zmienia metabolizm innych produktów leczniczych. Jednak ze względu na wiązanie cyklosporyny z erytrocytami istnieje możliwość wystąpienia interakcji substancji. Jeśli epoetyna alfa podawana jest jednocześnie z cyklosporyną, należy kontrolować stężenie cyklosporyny we krwi i skorygować jej dawkę w razie zwiększenia hematokrytu.

Brak dowodów na interakcję między epoetyną alfa i czynnikiem stymulującym powstawanie granulocytów (G-CSF) lub czynnikiem stymulującym powstawanie granulocytów i makrofagów (GM-CSF) w odniesieniu do różnicowania hematologicznego lub proliferacji komórek guza uzyskanych drogą biopsji, ocenianych w badaniach *in vitro*.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania epoetyny alfa u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).
W rezultacie:

- U pacjentek z przewlekłą niewydolnością nerek produkt Binocrit należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalna korzyść przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.
- Nie zaleca się stosowania epoetyny alfa u kobiet w ciąży zakwalifikowanych do programu autologicznego przetoczenia krwi.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy egzogenna epoetyna alfa przenika do mleka ludzkiego.

Epoetynę alfa należy stosować z zachowaniem ostrożności u kobiet karmiących piersią. Należy podjąć decyzję, czy kontynuować/przerwać karmienie piersią lub czy kontynuować/przerwać podawanie epoetyny alfa, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia epoetyną alfa dla matki.

Nie zaleca się stosowania epoetyny alfa u kobiet karmiących piersią zakwalifikowanych do programu autologicznego przetoczenia krwi.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Binocrit nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U pacjentów z nowotworem i u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek najczęściej występującym działaniem niepożądanym podczas leczenia epoetyną alfa jest zależne od dawki podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego krwi. Należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi, szczególnie na początku leczenia (patrz punkt 4.4). Inne częste działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych epoetyny alfa to zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, drgawki, biegunka, nudności, ból głowy, objawy grypopodobne, gorączka, wysypka i wymioty. Objawy grypopodobne, obejmujące bóle głowy, bóle stawów, bóle mięśni i gorączkę, mogą wystąpić zwłaszcza na początku leczenia. Ich częstość może być różna w zależności od wskazania (patrz tabela niżej).

Ciężkie działania niepożądane obejmują zakrzepicę żylną i tętniczą oraz zatorowość (w tym przypadki śmiertelne), takie jak zakrzepica żył głębokich, zatory płucne, zakrzepica tętnicza (w tym zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego), zakrzepica naczyń siatkówki i zakrzepica przetoki (w tym sprzęt do dializ). Ponadto w badaniach klinicznych epoetyny alfa zgłaszano występowanie zdarzeń naczyniowo-mózgowych (w tym zawał mózgu i krwotok mózgowy) i przemijających napadów niedokrwiennych.

Zgłaszano występowanie tętniaków.

Obserwowano reakcje nadwrażliwości, obejmujące przypadki wysypki, pokrzywki, reakcję anafilaktyczną i obrzęk naczynioruchowy.

Podczas leczenia epoetyną alfa pacjentów z uprzednio prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi występował również przełom nadciśnieniowy z encefalopatią i drgawkami, wymagający natychmiastowej interwencji lekarskiej i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

Bardzo rzadko (w <1/10 000 przypadkach na pacjentorok) zgłaszano występowanie zależnej od przeciwciał aplazji czystoczerwonokrwinkowej po miesiącach lub latach leczenia epoetyną alfa (patrz punkt 4.4).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania epoetyny alfa oceniano u 142 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i u 765 pacjentów z nowotworem, uczestniczących w kontrolowanych placebo rejestracyjnych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą. Działania niepożądane zgłaszane

przez ≥ 0,2% leczonych epoetyną alfa pacjentów w tych badaniach, w dodatkowych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu są wymienione niżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Częstości określono jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działanie niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Nadpłytkowość (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zależna od przeciwciał aplazja czystoczerwonokrwinkowa[1] Nadpłytkowość (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Reakcja anafilaktyczna Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy (pacjenci z nowotworami)
	Często	Drgawki (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Ból głowy (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Udar mózgu
	Niezbyt często	Krwotok mózgowy[2] Drgawki (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zdarzenie naczyniowo-mózgowe[2] Encefalopatia nadciśnieniowa Przemijające napady niedokrwienne
Zaburzenia oka	Częstość nieznana	Zakrzepica naczyń siatkówki
Zaburzenia serca	Częstość nieznana	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zakrzepica żył głębokich[2] (pacjenci z nowotworami) 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] (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zatorowość płucna[2] (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Biegunka (pacjenci z nowotworami) 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	Ból stawów (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Ból stawów (pacjenci z nowotworami)
	Niezbyt często	Ból mięśni (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Ból 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 z nowotworami) Objawy grypopodobne (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Objawy grypopodobne (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Brak skuteczności substancji Obrzęk obwodowy Gorączka (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Częstość nieznana	Obecność przeciwciał przeciw erytropoetynie[1]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zakrzepice przetoki, w tym sprzętu do dializ (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)

[1]Częstość nie może być określona na podstawie badań klinicznych
[2] W tym przypadki zakończone zgonem.

Opis wybranych działań niepożądanych

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) może być powiązane ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu (patrz punkt 4.4).

U pacjentów poddawanych hemodializie wystąpiła zakrzepica przetoki, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub pacjentów z przetoką tętniczo-żylną z powikłaniami (np. stenozy, tętniaki itp.) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z nowotworami

U pacjentów z nowotworem, otrzymujących czynniki stymulujące erytropoezę, w tym epoetynę alfa, zgłaszano zwiększoną częstość zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz punkt 4.4).

Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym z wyjściowym stężeniem hemoglobiny w zakresie od 10 do 13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), częstość zakrzepowych zdarzeń naczyniowych (w większości zakrzepicy żył głębokich DVT) w łącznej populacji pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych wydawała się podobna w grupach otrzymujących różne dawki epoetyny alfa i grupie otrzymującej placebo, chociaż doświadczenie kliniczne jest ograniczone.

Ponadto u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (8,1 mmol/l) nie można wykluczyć, że leczenie epoetyną alfa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem naczyniowych zdarzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym.

4.9 Przedawkowanie

Indeks terapeutyczny epoetyny alfa jest bardzo szeroki. Przedawkowanie epoetyny alfa może spowodować skutki, które są nasileniem działań farmakologicznych tego hormonu. W przypadku wystąpienia nadmiernie dużych stężeń hemoglobiny lub wartości hematokrytu można wykonać flebotomię (krwioupust). W razie konieczności należy zapewnić dodatkowe leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne produkty stosowane w niedokrwistości, kod ATC: B03XA01

Binocrit jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Mechanizm działania

Erytropoetyna jest glikoproteiną, która jako czynnik stymulujący mitozę i hormon różnicujący stymuluje tworzenie erytrocytów z erytroidalnych komórek prekursorowych (komórek macierzystych).

Masa cząsteczkowa erytropoetyny wynosi 32 000 do 40 000 daltonów. Frakcja białkowa cząsteczki stanowi około 58% i składa się z 165 aminokwasów. Cztery łańcuchy węglowodanowe są połączone z cząsteczką białka przez trzy wiązania N-glikozydowe i jedno wiązanie O-glikozydowe. Epoetyna alfa uzyskana metodą inżynierii genetycznej jest glikozylowana i identyczna pod względem składu aminokwasowego i węglowodanowego z endogenną erytropoetyną ludzką, która została wyizolowana z moczu pacjentów z niedokrwistością.

Produkt Binocrit ma najwyższą czystość możliwą do uzyskania zgodnie z aktualną wiedzą. W szczególności w substancji czynnej w stężeniach stosowanych u ludzi nie są wykrywalne żadne pozostałości linii komórkowej używanej w procesie produkcji.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Skuteczność biologiczna epoetyny alfa została wykazana w różnych modelach zwierzęcych *in vivo* (szczury zdrowe i z niedokrwistością, myszy z policytemią). Po podaniu epoetyny alfa zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów oraz szybkość włączania ^{59}Fe.

W badaniach *in vitro* (hodowla komórek śledziony myszy) stwierdzono zwiększone wbudowywanie ^{3}H-tymidyny w jądrzaste komórki erytroidalne w śledzionie (ang. erythroid nucleated spleen cells) po inkubacji z epoetyną alfa.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przy użyciu hodowli komórek ludzkiego szpiku kostnego udało się wykazać, że epoetyna alfa stymuluje swoiście erytropoezę i nie wpływa na leukopoezę. Nie udało się wykryć działania cytotoksycznego epoetyny alfa na komórki szpiku kostnego.

Do trzech badań klinicznych kontrolowanych placebo włączono 721 pacjentów z nowotworami, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny: 389 pacjentów z nowotworami krwi (221 ze szpiczakiem mnogim, 144 z chłoniakiem złośliwym nieziarniczym i 24 z innymi nowotworami krwi) oraz 332 pacjentów z guzami litymi (piersi-172, narządu rodnego-64, płuc-23, gruczołu krokowego-22, przewodu pokarmowego-21 i innymi rodzajami guzów-30). Do dwóch dużych badań otwartych włączono 2697 pacjentów z nowotworem, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny, w tym 1895 z guzami litymi (piersi-683, płuc-260, narządu rodnego-174, przewodu pokarmowego-300 i innymi rodzajami guzów-478) oraz 802 pacjentów z nowotworami krwi.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 375 pacjentów z niedokrwistością z różnymi nowotworami z wyjątkiem nowotworów szpiku, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny, wykazano istotne zmniejszenie następstw związanych z niedokrwistością (np. uczucia zmęczenia, zmniejszenia energii i spadku aktywności) mierzonych za pomocą następujących narzędzi i skal: ogólna skala *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia* (FACT-An), skala oceny zmęczenia FACT-An i skala *Cancer Linear Analogue Scale* (CLAS). Dwa inne, mniejsze, randomizowane badania kliniczne kontrolowane placebo nie wykazały istotnej poprawy parametrów jakości życia ocenianej przy użyciu odpowiednio skali EORTC-QLQ-C30 lub skali CLAS.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który stymuluje głównie wytwarzanie erytrocytów. Receptory erytropoetynowe mogą ulegać ekspresji na powierzchni komórek różnych guzów.

Czas przeżycia i progresja guza były badane w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów, z czego cztery były kontrolowanymi placebo badaniami z podwójnie ślepą próbą , a jedno było badaniem otwartym. W badaniach brali udział pacjenci leczeni chemioterapią (dwa badania) lub wykorzystano populacje pacjentów, u których nie jest wskazane stosowanie czynników stymulujących erytropoezę: niedokrwistość u pacjentów z nowotworem nieleczonych chemioterapią oraz pacjenci z nowotworem w obrębie głowy i szyi poddawani radioterapii. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl (8,1 mmol/l); w pozostałych trzech badaniach 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l). W badaniu otwartym nie było różnicy w całkowitym czasie przeżycia między pacjentami leczonymi rekombinowaną ludzką erytropoetyną a produktami kontrolnymi. W czterech kontrolowanych placebo badaniach współczynnik ryzyka dla całkowitego czasu przeżycia wahał się w zakresie pomiędzy 1,25 i 2,47 na korzyść produktów kontrolnych. Badania te wykazały stałą, niewyjaśnioną, statystycznie znamienną nadmierną śmiertelność u pacjentów z niedokrwistością związaną z różnymi częstymi nowotworami, otrzymujących rekombinowaną ludzką erytropetynę, w porównaniu z produktami kontrolnymi. Całkowity czas przeżycia w badaniach nie mógł być zadowalająco wyjaśniony różnicami w częstości występowania zakrzepicy i powiązanych powikłań między pacjentami, którym podawano rekombinowaną ludzką erytropoetynę a pacjentami w grupie kontrolnej.

Przeprowadzono również analizę danych zebranych z poziomu pacjentów od ponad 13900 pacjentów z chorobą nowotworową (chemio-, radio-, chemioradioterapia lub brak terapii) uczestniczących w 53 kontrolowanych badaniach klinicznych różnych epoetyn. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia wykazała estymację punktową współczynnika ryzyka 1,06 na korzyść kontroli (95% CI: 1,00, 1,12; 53 badania i 13933 pacjentów), a dla pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących chemioterapię współczynnik ryzyka całkowitego czasu przeżycia wynosił 1,04 (95% CI: 0,97, 1,11; 38 badań i 10441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie

podwyższone względne ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę (patrz punkt 4.4).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą, 4038 niepoddawanych dializie pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i cukrzycą typu 2 oraz ze stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dl otrzymywało darbopoetynę alfa w celu osiągnięcia docelowego stężenia hemoglobiny 13 g/dl lub placebo (patrz punkt 4.4). W tym badaniu nie osiągnięto żadnego z pierwszorzędowych celów, którymi było wykazanie zmniejszenia ryzyka zgonów ze wszystkich przyczyn, chorobowości sercowo-naczyniowej lub schyłkowej choroby nerek (ESRD, ang. *End Stage Renal Disease*). Analiza pojedynczych składowych złożonych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (HR, ang. *Hazard Ratio*) (95% CI): zgon 1,05 (od 0,92 do 1,21), udar mózgu 1,92 (od 1,38 do 2,68), zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. *Congestive Heart Failure*) 0,89 (od 0,74 do 1,08), zawał serca (MI. ang. *Miocardial Infarction*) 0,96 (od 0,75 do 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia serca 0,84 (od 0,55 do 1,27), schyłkowa choroba nerek (ESRD) 1,02 (od 0,87 do 1,18).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność epoetyny alfa po podaniu podskórnym jest znacznie mniejsza niż po podaniu dożylnym: około 20%.

Eliminacja

Podanie dożylne

Pomiary stężenia epoetyny alfa po wielokrotnym podaniu dożylnym wykazały, że okres półtrwania wynosi około 4 godzin u zdrowych ochotników i jest nieco dłuższy u pacjentów z niewydolnością nerek - około 5 godzin. Okres półtrwania u dzieci wynosi około 6 godzin.

Podanie podskórne

Po wstrzyknięciu podskórnym stężenia epoetyny alfa w surowicy są znacznie mniejsze niż stężenia uzyskane po wstrzyknięciu dożylnym. Stężenia zwiększają się powoli i osiągają wartość maksymalną (C_{max}) po 12 do 18 godzin po podaniu dawki. (C_{max}) po podaniu podskórnym jest zawsze znacznie mniejsze od (C_{max}) po podaniu dożylnym (około 1/20 wartości).
Nie występuje kumulacja leku: stężenia pozostają takie same niezależnie od tego, czy były oznaczane 24 godziny po pierwszym wstrzyknięciu, czy 24 godziny po ostatnim wstrzyknięciu.
Ocena okresu półtrwania jest trudna w przypadku podania podskórnego i szacuje się, że wynosi około 24 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W niektórych nieklinicznych badaniach toksykologicznych prowadzonych na psach i szczurach (ale nie na małpach) leczenie epoetyną alfa wiązało się z subklinicznym włóknieniem szpiku kostnego (włóknienie szpiku kostnego jest znanym powikłaniem przewlekłej niewydolności nerek u ludzi i może być związane z wtórną nadczynnością przytarczyc lub nieznanymi czynnikami. Częstość włóknienia szpiku kostnego nie była zwiększona w badaniu obejmującym pacjentów poddawanych hemodializie, leczonych epoetyną alfa przez 3 lata w porównaniu z dopasowaną grupą kontrolną, złożoną z chorych dializowanych, nieleczonych epoetyną alfa).

W badaniach na zwierzętach wykazano, że epoetyna alfa podawana w dawkach tygodniowych przekraczających około 20 razy zalecaną dawkę tygodniową u ludzi, powodowała zmniejszenie masy ciała płodu, opóźnienie kostnienia i zwiększenie śmiertelności płodów. Zmiany te interpretuje się jako wtórne do zmniejszonego przyrostu masy ciała matki.

Epoetyna alfa nie powodowała żadnych zmian w badaniach mutagenności prowadzonych w hodowlach komórek bakterii i komórek ssaków oraz w teście mikrojąder prowadzonym *in vivo* u myszy.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań rakotwórczości. W literaturze istnieją sprzeczne doniesienia na temat potencjalnej istotnej roli erytropoetyn, jako czynników stymulujących proliferację guzów. Doniesienia te opierają się na wynikach badań *in vitro* prowadzonych na próbkach guzów ludzkich, ale ich znaczenie kliniczne jest niepewne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Disodu fosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Glicyna
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

W przypadku stosowania ambulatoryjnego pacjent może wyjąć produkt Binocrit z lodówki i przechowywać go w temperaturze do 25°C przez jeden ciągły okres do 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,6 ml roztworu w ampułko-strzykawkach (szkło typu I), z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony, z korkiem (guma z teflonową powierzchnią tłoczącą) zamknięte w blistrze.

Opakowanie zawiera 1 lub 6 ampułko-strzykawek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produktu Binocrit nie należy używać i należy go usunąć:
- jeśli płyn jest zabarwiony lub widoczne są pływające w nim cząstki;
- jeśli opakowanie utraciło szczelność;
- jeśli wiadomo lub istnieje przypuszczenie, że produkt został przypadkowo zamrożony lub
- jeśli doszło do uszkodzenia lodówki.

Ampułko-strzykawki są gotowe do użycia (patrz punkt 4.2). Nie wstrząsać ampułko-strzykawek. Ampułko-strzykawki mają wytłoczone pierścienie skalujące, umożliwiające częściowe użycie w razie potrzeby. Każdy pierścień skalujący odpowiada objętości 0,1 ml. Produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Należy pobierać tylko jedną dawkę produktu Binocrit ze strzykawki i usuwać niepotrzebny roztwór przed wstrzyknięciem.

Stosowanie ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę

Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega ukłuciu igłą. Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nadal naciskając tłok strzykawki wyjąć igłę z ciała pacjenta. Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po zwolnieniu tłoka.

Stosowanie ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

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

EU/1/07/410/011
EU/1/07/410/012
EU/1/07/410/037
EU/1/07/410/038

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Binocrit 7000 j.m./0,7 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 10 000 j.m. epoetyny alfa*, co odpowiada 84,0 mikrograma na ml

1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,7 ml zawiera 7000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 58,8 mikrograma epoetyny alfa. * wytwarzanej w linii komórek CHO (ang. *Chinese Hamster Ovary*) metodami rekombinacji DNA
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (płyn do wstrzykiwań)
Przezroczysty, bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie niedokrwistości objawowej związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i pediatrycznych:

- Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów pediatrycznych i dorosłych poddawanych hemodializie oraz pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej (patrz punkt 4.4).

- Leczenie ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego, której towarzyszą objawy kliniczne u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek, która nie wymaga jeszcze leczenia dializą (patrz punkt 4.4).

Leczenie niedokrwistości i zmniejszenie ilości przetoczeń krwi u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu guzów litych, chłoniaka złośliwego lub szpiczaka mnogiego oraz pacjentów, u których przetoczenie krwi może być konieczne ze względu na stan ogólny (np. stan układu krążenia, niedokrwistość na początku chemioterapii).

Produkt Binocrit może być stosowany w celu uzyskania większej ilości krwi autologicznej u pacjentów zakwalifikowanych do programu przetoczeń. Należy rozważyć jego zastosowanie w tym wskazaniu z uwagi na doniesienia o ryzyku epizodów zakrzepowo-zatorowych. Leczenie należy stosować jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina (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 Binocrit może być stosowany w celu zmniejszenia narażenia na przetoczenia krwi allogenicznej u dorosłych pacjentów bez niedoboru żelaza przed dużymi operacjami ortopedycznymi w trybie planowym, z dużym ryzykiem powikłań po przetoczeniu krwi. Zastosowanie leku należy ograniczyć do chorych z umiarkowaną niedokrwistością (np. Hb 10-13 g/dl lub 6,2-8,1 mmol/l), gdy brak możliwości dokonania przetoczenia krwi autologicznej oraz przy przewidywanej umiarkowanej utracie krwi od 900 do 1800 ml.

W postępowaniu okołooperacyjnym należy zawsze stosować zasady dobrej praktyki zarządzania produktami krwi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Binocrit należy rozpoczynać pod kontrolą lekarzy z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z powyższymi wskazaniami.

Dawkowanie

Leczenie niedokrwistości objawowej u pacjentów dorosłych i pediatrycznych z przewlekłą niewydolnością nerek:

U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek produkt leczniczy należy podawać dożylnie (patrz punkt 4.4).

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz współistniejących stanów medycznych. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego pacjenta przez lekarza.

Docelowe stężenie hemoglobiny wynosi od 10 do 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) u osób dorosłych oraz od 9,5 do 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l) u pacjentów pediatrycznych.

Należy unikać utrzymującego się stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli utrzymujące się stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę epoetyny alfa o 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną alfa w dawce o 25% mniejszej od poprzednio stosowanej.
Ze względu na różnice osobnicze czasami można obserwować stężenia hemoglobiny u poszczególnych pacjentów powyżej i poniżej pożądanego poziomu.

Należy ściśle monitorować pacjentów w celu zapewnienia, że stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka epoetyny alfa do uzyskania odpowiedniej kontroli niedokrwistości i objawów niedokrwistości.

Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy ocenić wielkość zapasów żelaza i, w razie konieczności, podawać suplementy żelaza. Ponadto przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa należy wykluczyć inne przyczyny niedokrwistości, takie jak niedobór witaminy B_{12} lub kwasu foliowego. Brak odpowiedzi na leczenie epoetyną alfa może wynikać z następujących przyczyn: niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B_{12}; zatrucie glinem; współistniejące zakażenia; procesy zapalne lub urazy; utajona utrata krwi; hemoliza oraz zwłóknienie szpiku kostnego o różnej etiologii.

Dorośli pacjenci poddawani hemodializie:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną. Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki, należy je przeprowadzić w etapach trwających co najmniej cztery tygodnie. Na każdym etapie zwiększenie lub zmniejszenie dawki podawanej 3 razy w tygodniu powinno wynosić 25 j.m./kg.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: 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 drogą dożylną.
Dostępne dane kliniczne sugerują, że pacjenci z bardzo małym początkowym stężeniem hemoglobiny (< 6 g/dl lub < 3,75 mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci z mniej zaawansowaną wyjściową niedokrwistością (Hb > 8 g/dl lub > 5 mmol/l).

Pacjenci pediatryczni poddawani hemodializie:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną. Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki, należy je przeprowadzać etapami, zmieniając dawkę podawaną 3 razy w tygodniu o 25 j.m./kg w odstępach co najmniej 4 tygodni, aż do uzyskania założonego celu terapeutycznego.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 9,5 i 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).
Zwykle dzieci o masie ciała poniżej 30 kg wymagają większych dawek podtrzymujących niż dzieci o masie ciała powyżej 30 kg i dorośli.

W badaniach klinicznych po 6 miesiącach leczenia obserwowano stosowanie następujących dawek podtrzymujących:

	Dawka (j.m./kg podawana 3x /tydzień)	
Masa ciała (kg)	Mediana	Zwykła dawka podtrzymująca
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Dostępne dane kliniczne sugerują, że pacjenci pediatryczni z bardzo małym początkowym stężeniem hemoglobiny (< 6,8 g/dl lub < 4,25 mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci z większym początkowym stężeniem hemoglobiny (> 6,8 g/dl lub > 4,25 mmol/l).

Dorośli pacjenci poddawani dializie otrzewnowej:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
Dawka początkowa 50 j.m./kg 2 razy na tydzień drogą dożylną.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 10 i 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Dawka podtrzymująca od 25 do 50 j.m./kg 2 razy na tydzień, podzielona na 2 równe wstrzyknięcia.

Pacjenci dorośli z niewydolnością nerek niewymagający jeszcze leczenia dializą:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
Dawka początkowa 50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną, następnie w razie konieczności zwiększanie dawkowania etapami o 25 j.m./kg (przy dawkowaniu 3 razy w tygodniu), aż do osiągnięcia zamierzonego celu terapeutycznego (należy to przeprowadzać w etapach co najmniej czterotygodniowych).

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 10 i 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Dawka podtrzymująca od 17 do 33 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną.
Dawkowanie maksymalne nie powinno przekraczać 200 j.m./kg 3 razy w tygodniu.

Pacjenci z niedokrwistością wywołaną chemioterapią:

Pacjentom z niedokrwistością (np. stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) epoetynę alfa należy podawać podskórnie. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz ogólnego obciążenia chorobą. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego pacjenta przez lekarza.

Ze względu na różnice osobnicze czasami można obserwować stężenia hemoglobiny u poszczególnych pacjentów powyżej i poniżej pożądanego poziomu. Wahania stężenia hemoglobiny

należy skorygować poprzez zmianę dawki, uwzględniając docelowy zakres stężenia hemoglobiny, wynoszący od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać długotrwałego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Niżej opisano wytyczne dotyczące odpowiedniego dostosowania dawki w sytuacji, gdy wartości hemoglobiny przekraczają 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Leczenie epoetyną alfa należy kontynuować przez miesiąc po zakończeniu chemioterapii.

Dawka początkowa wynosi 150 j.m./kg i jest podawana podskórnie 3 razy w tygodniu. Alternatywnie, epoetynę alfa można podać w dawce początkowej 450 j.m./kg podskórnie raz w tygodniu.

- Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o ≥ 40 000/µl względem wartości wyjściowych, należy utrzymać stosowanie dawki 150 j.m./kg 3 razy w tygodniu lub dawki 450 j.m./kg raz w tygodniu.
- Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się o mniej niż 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększy się o mniej niż 40 000/µl w stosunku do wartości wyjściowych, dawkę należy zwiększyć do 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu. Jeśli po kolejnych 4 tygodniach leczenia dawką 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu stężenie hemoglobiny zwiększy się o ≥ 1 g/dl (≥ 0,62 mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o ≥ 40 000 komórek/µl, należy utrzymać stosowanie dawki 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu. Jeśli jednak stężenie hemoglobiny zwiększy się o < 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększy się o < 40 000 komórek/µl względem wartości wyjściowych, wystąpienie odpowiedzi na podawanie epoetyny alfa jest mało prawdopodobne i leczenie należy przerwać.

Zalecany sposób dawkowania przedstawia poniższy schemat:

150 j.m./kg 3x/tydzień
lub 450 j.m./kg raz w tygodniu

przez 4 tygodnie

Zwiększenie liczby retikulocytów o ≥ 40 000/µl

lub zwiększenie Hb o ≥ 1 g/dl

Docelowe stężenie Hb
(≤ 12 g/dl)

Zwiększenie liczby retikulocytów o ≥ 40 000/µl
lub zwiększenie Hb o ≥ 1 g/dl

Zwiększenie liczby retikulocytów o
< 40 000/µl
i zwiększenie Hb o < 1 g/dl

300 j.m./kg
3x/tydzień
przez 4 tygodnie

Zwiększenie liczby retikulocytów o
< 40 000/µl
i zwiększenie Hb o < 1 g/dl

Przerwać leczenie

Należy ściśle monitorować pacjentów, by zapewnić, że stosuje się najmniejszą zatwierdzoną dawkę epoetyny alfa do uzyskania odpowiedniego opanowania objawów niedokrwistości.

Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny w zakresie 10 g/dl-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l):
Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę epoetyny alfa o około 25 do 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną alfa w dawce o 25% mniejszej od poprzedniej dawki.

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

Produkt Binocrit należy podawać dożylnie.

W okresie pobierania krwi produkt Binocrit należy podawać po zakończeniu procedury pobrania krwi.

Pacjenci z łagodną niedokrwistością (hematokryt 33-39%), wymagający przygotowania zapasu ≥ 4 jednostek krwi, powinni być leczeni produktem Binocrit w dawce 600 j.m./kg masy ciała 2 razy na tydzień przez 3 tygodnie przed zabiegiem chirurgicznym. Stosując ten schemat udało się pobrać ≥ 4 jednostki krwi od 81% pacjentów leczonych epoetyną alfa w porównaniu z 37% pacjentów, u

których stosowano placebo. Terapia epoetyną alfa zmniejszała ryzyko konieczności podania krwi homologicznej o 50% w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi epoetyny alfa.

Wszyscy pacjenci leczeni produktem Binocrit powinni otrzymywać odpowiednie dawki żelaza (np. 200 mg żelaza na dobę, doustnie) przez cały okres leczenia. Podawanie żelaza należy rozpocząć jak najwcześniej, nawet kilka tygodni przed początkiem programu transfuzji autologicznych, aby uzyskać duży zapas żelaza przed rozpoczęciem leczenia produktem Binocrit.

Pacjenci dorośli zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym:

Należy stosować podskórną drogę podania.

Zalecana dawka epoetyny alfa wynosi 600 j.m./kg, podawana co tydzień przez trzy tygodnie (dni -21, -14 i -7) przed operacją i w dniu operacji (dzień 0). Jeśli istnieją wskazania do skrócenia czasu przygotowania do operacji poniżej trzech tygodni, epoetynę alfa należy podawać w dawce 300 j.m./kg raz na dobę przez 10 kolejnych dni przed operacją, w dniu operacji i przez cztery dni po operacji. Jeśli w badaniach hematologicznych w okresie przedoperacyjnym stężenie hemoglobiny osiągnie wartość 15 g/dl (9,38 mmol/l) lub większą, podawanie epoetyny alfa należy przerwać i nie podawać kolejnych dawek.

Należy starannie sprawdzić, czy na początku leczenia u pacjentów nie występuje niedobór żelaza.

Wszyscy chorzy leczeni epoetyną alfa powinni otrzymywać w trakcie leczenia właściwą suplementację żelaza (np. doustna substytucja żelaza w dawce 200 mg Fe^{2+} na dobę). W celu uzyskania odpowiednich zapasów żelaza suplementację żelaza należy w miarę możliwości rozpocząć przed leczeniem epoetyną alfa.

Sposób podawania

Podobnie jak w przypadku innych produktów przeznaczonych do wstrzykiwań należy sprawdzić, czy roztwór nie zawiera stałych cząstek lub czy nie nastąpiła zmiana jego zabarwienia. Produkt Binocrit jest produktem sterylnym, ale nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Podawać wymaganą ilość. Produktu leczniczego nie wolno podawać w infuzji dożylnej ani mieszać z innymi produktami leczniczymi (inne informacje, patrz punkt 6.6).

Wstrzyknięcie dożylne: przez co najmniej jedną do pięciu minut, w zależności od dawki całkowitej. U chorych poddawanych hemodializie lek można podać w szybkim wstrzyknięciu (bolusie) w trakcie sesji dializoterapii przez odpowiedni port żylny w linii dializacyjnej. Alternatywnie, wstrzyknięcie można wykonać na koniec sesji dializoterapii przez dren igły wprowadzonej do przetoki, a następnie wstrzyknąć 10 ml izotonicznego roztworu soli fizjologicznej w celu przepłukania drenu i zapewnienia zadowalającego wstrzyknięcia leku do krwiobiegu.
Wolniejsze podanie jest preferowane u chorych, którzy reagują na leczenie wystąpieniem objawów grypopodobnych.

Wstrzyknięcie podskórne: zwykle podczas jednego wstrzyknięcia nie należy przekraczać maksymalnej objętości 1 ml. W przypadku większych objętości wstrzyknięcie należy wykonać w więcej niż jedno miejsce.
Wstrzyknięcia wykonuje się w kończyny lub przednią ścianę brzucha.

W sytuacjach, w których lekarz określa, że pacjent lub opiekun może bezpiecznie i skutecznie podawać produkt Binocrit podskórnie, należy zapewnić instrukcję dotyczącą prawidłowej dawki i sposobu podawania.

„Instrukcje samodzielnego wykonywania wstrzyknięcia” można znaleźć na końcu ulotki dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Produktu Binocrit ani innych produktów erytropoetyny nie należy podawać chorym, u których po leczeniu którąkolwiek erytropoetyną wystąpiła wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa (*Pure Red Cell Aplasia* – PRCA) (patrz punkt 4.4 - Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa).

- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.

- Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego, którzy nie mogą z różnych przyczyn otrzymywać właściwej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

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

Zastosowanie epoetyny alfa u chorych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym, którzy nie biorą udziału w programie autologicznej transfuzji krwi, jest przeciwwskazane u pacjentów z zaawansowaną chorobą tętnic wieńcowych, obwodowych, szyjnych lub mózgowych, w tym u chorych ze świeżym zawałem serca lub epizodem mózgowo-naczyniowym.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

U wszystkich pacjentów otrzymujących epoetynę alfa należy starannie monitorować ciśnienie tętnicze krwi i w razie konieczności podjąć leczenie w celu kontroli ciśnienia krwi. Epoetynę alfa należy stosować ostrożnie u chorych z nieleczonym, niewłaściwie leczonym lub słabo kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Konieczne może być dodanie lub zwiększenie dawek leków przeciwnadciśnieniowych. Leczenie epoetyną alfa należy przerwać w przypadku nadciśnienia tętniczego niepoddającego się kontroli.

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

U otrzymujących epoetynę alfa pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i nowotworem należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny do chwili osiągnięcia stabilnego poziomu, a następnie dokonywać pomiarów okresowych.

U wszystkich pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie hemoglobiny ze względu na potencjalnie zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i śmierci, jeśli pacjenci są leczeni przy stężeniach hemoglobiny powyżej stężenia docelowego dla danego wskazania do stosowania.

Podczas leczenia epoetyną alfa może wystąpić zależne od dawki umiarkowane zwiększenie liczby płytek krwi, utrzymujące się w prawidłowym zakresie. Zjawisko to zmniejsza się w trakcie dalszego leczenia. Ponadto zgłaszano trombocytozę powyżej prawidłowego zakresu. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi podczas pierwszych 8 tygodni leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa należy uwzględnić wszystkie inne przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, hemoliza, utrata krwi, niedobory witaminy B_{12} lub kwasu foliowego) i rozpocząć ich leczenie. W większości przypadków stężenie ferrytyny w surowicy zmniejsza się wraz ze zwiększeniem hematokrytu. W celu uzyskania optymalnej odpowiedzi na epoetynę alfa należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza w ustroju:
- u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi poniżej 100 ng/ml, zaleca się suplementację żelaza, np. 200-300 mg Fe^{2+}/dobę doustnie (100-200 mg Fe^{2+}/dobę u pacjentów pediatrycznych)
- u wszystkich pacjentów z nowotworami, u których wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się doustną suplementację żelaza w dawce 200-300 mg Fe^{2+}/dobę.

W przypadku podejmowania decyzji o zwiększeniu dawki epoetyny alfa u chorych z nowotworami należy również starannie rozważyć wszystkie powyższe dodatkowe czynniki niedokrwistości.

Bardzo rzadko u pacjentów leczonych epoetyną alfa obserwowano rozwój lub nasilenie porfirii. Epoetynę alfa należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z porfirią.

W celu poprawy możliwości identyfikacji czynników stymulujących erytropoezę (ang. *erythropoiesis-stimulating agents*, ESA) nazwę podawanego ESA należy wyraźnie zanotować (lub określić) w aktach pacjenta.

Przestawianie pacjentów z jednego leku z grupy ESA na inny należy wykonywać wyłącznie pod właściwym nadzorem.

Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa (PRCA)

PRCA zależna od przeciwciał była bardzo rzadko opisywana po leczeniu erytropoetyną podawaną podskórnie przez miesiące lub lata, głównie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Zgłaszano również przypadki u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem i rybawiryną podczas równoczesnego stosowania epoetyn. Produkt Binocrit nie jest dopuszczony do leczenia niedokrwistości związanej z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

U pacjentów, u których wystąpi nagły brak skuteczności leku, określany jako zmniejszenie stężenia hemoglobiny (o 1 do 2 g/dl lub 0,62 do 1,25 mmol/l na miesiąc) ze zwiększeniem liczby wymaganych przetoczeń, należy skontrolować liczbę retikulocytów i zbadać typowe przyczyny braku odpowiedzi na leczenie (np. niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B_{12}, zatrucie glinem, zakażenie lub zapalenie, utrata krwi i hemoliza).

Paradoksalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny i rozwój ciężkiej niedokrwistości powiązanej z małą liczbą retikulocytów powinny prowadzić do przerwania leczenia produktem Binocrit i oznaczenia przeciwciał przeciwko erytropoetynie. Należy również rozważyć wykonanie badania szpiku kostnego celem rozpoznania PRCA.

Nie należy rozpoczynać innego leczenia ESA ze względu na ryzyko reakcji krzyżowej.

Leczenie niedokrwistości objawowej u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży z przewlekłą niewydolnością nerek

Dane o immunogenności produktu Binocrit w przypadku podania podskórnego pacjentom zagrożonym PRCA zależną od przeciwciał (tzn. pacjentom z niedokrwistością pochodzenia nerkowego) są niewystarczające. Z tego powodu pacjentom z niedokrwistością pochodzenia nerkowego produkt leczniczy należy podawać dożylnie.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek szybkość przyrostu stężenia hemoglobiny powinna wynosić około 1 g/dl (0,62 mmol/l) na miesiąc i nie powinna przekraczać 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc w celu zminimalizowania ryzyka zwiększenia nadciśnienia tętniczego.

Stężenie hemoglobiny

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu, ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych lub naczyniowo-mózgowych, w tym udaru mózgu, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały znamiennych korzyści związanych z podawaniem epoetyny, gdy stężenie hemoglobiny wzrosło ponad poziom konieczny do kontrolowania objawów niedokrwistości i do uniknięcia przetaczania krwi.

U pacjentów poddawanych hemodializie wystąpiła zakrzepica przetoki, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub pacjentów z przetoką tętniczo-żylną z powikłaniami (np. stenozy, tętniaki itp.). U takich pacjentów zalecana jest wczesna rewizja przetoki i profilaktyka zakrzepicy, na przykład przez podanie kwasu acetylosalicylowego.

W pojedynczych przypadkach obserwowano hiperkaliemię, chociaż nie ustalono związku przyczynowego. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy monitorować stężenie elektrolitów w surowicy. W przypadku stwierdzenia zwiększonego lub rosnącego stężenia potasu w surowicy, oprócz właściwego leczenia hiperkaliemii należy rozważyć przerwanie stosowania epoetyny alfa do czasu wyrównania stężenia potasu w surowicy.

Często podczas hemodializy w trakcie leczenia epoetyną alfa konieczne jest zwiększenie dawki heparyny na skutek zwiększenia hematokrytu. Brak optymalnej heparynizacji może spowodować zablokowanie systemu dializacyjnego.

Z dotychczas dostępnych danych wynika, że wyrównanie niedokrwistości epoetyną alfa u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek niepoddawanych jeszcze dializie nie przyspiesza postępu niewydolności nerek.

Leczenie pacjentów z niedokrwistością wywołaną chemioterapią

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu, które stymulują głównie wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetynowe mogą ulegać ekspresji na powierzchniach komórek różnych guzów. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu zachodzi obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów. W kilku kontrolowanych badaniach nie wykazano, że epoetyny poprawiają całkowity czas przeżycia lub zmniejszają ryzyko progresji guza u pacjentów z niedokrwistością związaną z rakiem.

W kontrolowanych badaniach klinicznych zastosowanie epoetyny alfa i innych ESA wykazało:

- zmniejszoną kontrolę lokoregionalną u poddawanych radioterapii pacjentów z zaawansowanym rakiem głowy i szyi, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 14 g/dl (8,7 mmol/l),

- skrócony całkowity czas przeżycia i zwiększony odsetek zgonów związanych z progresją choroby po 4 miesiącach u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi otrzymujących chemioterapię, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),

- zwiększone ryzyko zgonu w przypadku podawania ESA w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą złośliwą, którzy nie otrzymują ani chemioterapii, ani nie są poddawani radioterapii. Czynniki stymulujące erytropoezę nie są zalecane do stosowania w tej grupie pacjentów.

W związku z powyższym, w niektórych sytuacjach klinicznych transfuzje krwi powinny być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzję o podawaniu rekombinowanej erytropoetyny należy podejmować w oparciu o ocenę stosunku korzyści i ryzyka z udziałem danego pacjenta, uwzględniając również specyficzny kontekst kliniczny. Czynniki, które należy uwzględnić w tej ocenie, powinny obejmować rodzaj nowotworu i jego stadium; stopień niedokrwistości; przewidywaną długość życia; środowisko, w którym pacjent jest leczony oraz preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).
Podczas oceny zasadności leczenia epoetyną alfa pacjentów z nowotworem otrzymujących chemioterapię (pacjenci, którzy mogą wymagać przetoczenia krwi) należy uwzględnić trwające 2 do 3 tygodni opóźnienie między podaniem epoetyny alfa a pojawieniem się erytrocytów indukowanych podaniem erytropoetyny.

Ponieważ u pacjentów z nowotworem otrzymujących środki stymulujące erytropoezę obserwowano zwiększoną częstość zaburzeń zakrzepowych (patrz punkt 4.8), należy starannie rozważyć stosunek tego ryzyka względem korzyści wynikających z leczenia (epoetyną alfa). Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z nowotworem i zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych, takich jak pacjenci z otyłością i pacjenci z zaburzeniami zakrzepowymi w wywiadzie (np. zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną). Badanie naukowe (badanie BEST) z udziałem kobiet z rakiem piersi z przerzutami miało za zadanie ustalenie, czy leczenie epoetyną alfa wykraczające poza wyrównanie

niedokrwistości może poprawić wyniki leczenia. W tym badaniu częstość zakończonych zgonem zaburzeń zakrzepowo-zatorowych była większa u pacjentek otrzymujących epoetynę alfa niż u pacjentek otrzymujących placebo (patrz punkt 5.1).

Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego w programie autologicznego przetoczenia krwi

Należy przestrzegać wszystkich specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z procedurami przedoperacyjnych autologicznych przetoczeń krwi, szczególnie z rutynowymi procedurami uzupełniania objętości krwi.

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym należy ustalić przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa przyczynę niedokrwistości i, jeśli to możliwe, wdrożyć odpowiednie leczenie. W tej populacji może występować ryzyko zaburzeń zakrzepowych i należy starannie rozważyć tę możliwość wobec korzyści wynikających z leczenia w tej grupie pacjentów.

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym powinni otrzymywać odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową, ponieważ u chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym mogą wystąpić zaburzenia zakrzepowe i naczyniowe, zwłaszcza u osób z istniejącą chorobą sercowo-naczyniową. Ponadto należy podjąć szczególne środki ostrożności u pacjentów ze skłonnością do rozwoju zakrzepicy żył głębokich. Również u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l) nie można wykluczyć, że leczenie epoetyną alfa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych/naczyniowych w okresie pooperacyjnym. Z tego względu leku nie należy stosować u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

Substancje pomocnicze

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułko-strzykawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów, że leczenie epoetyną alfa zmienia metabolizm innych produktów leczniczych. Jednak ze względu na wiązanie cyklosporyny z erytrocytami istnieje możliwość wystąpienia interakcji substancji. Jeśli epoetyna alfa podawana jest jednocześnie z cyklosporyną, należy kontrolować stężenie cyklosporyny we krwi i skorygować jej dawkę w razie zwiększenia hematokrytu.

Brak dowodów na interakcję między epoetyną alfa i czynnikiem stymulującym powstawanie granulocytów (G-CSF) lub czynnikiem stymulującym powstawanie granulocytów i makrofagów (GM-CSF) w odniesieniu do różnicowania hematologicznego lub proliferacji komórek guza uzyskanych drogą biopsji, ocenianych w badaniach *in vitro*.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania epoetyny alfa u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).
W rezultacie:
- U pacjentek z przewlekłą niewydolnością nerek produkt Binocrit należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalna korzyść przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.
- Nie zaleca się stosowania epoetyny alfa u kobiet w ciąży zakwalifikowanych do programu autologicznego przetoczenia krwi.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy egzogenna epoetyna alfa przenika do mleka ludzkiego.

Epoetynę alfa należy stosować z zachowaniem ostrożności u kobiet karmiących piersią. Należy podjąć decyzję, czy kontynuować/przerwać karmienie piersią lub czy kontynuować/przerwać podawanie epoetyny alfa, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia epoetyną alfa dla matki.

Nie zaleca się stosowania epoetyny alfa u kobiet karmiących piersią zakwalifikowanych do programu autologicznego przetoczenia krwi.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Binocrit nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U pacjentów z nowotworem i u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek najczęściej występującym działaniem niepożądanym podczas leczenia epoetyną alfa jest zależne od dawki podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego krwi. Należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi, szczególnie na początku leczenia (patrz punkt 4.4). Inne częste działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych epoetyny alfa to zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, drgawki, biegunka, nudności, ból głowy, objawy grypopodobne, gorączka, wysypka i wymioty. Objawy grypopodobne, obejmujące bóle głowy, bóle stawów, bóle mięśni i gorączkę, mogą wystąpić zwłaszcza na początku leczenia. Ich częstość może być różna w zależności od wskazania (patrz tabela niżej).

Ciężkie działania niepożądane obejmują zakrzepicę żylną i tętniczą oraz zatorowość (w tym przypadki śmiertelne), takie jak zakrzepica żył głębokich, zatory płucne, zakrzepica tętnicza (w tym zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego), zakrzepica naczyń siatkówki i zakrzepica przetoki (w tym sprzęt do dializ). Ponadto w badaniach klinicznych epoetyny alfa zgłaszano występowanie zdarzeń naczyniowo-mózgowych (w tym zawał mózgu i krwotok mózgowy) i przemijających napadów niedokrwiennych.

Zgłaszano występowanie tętniaków.

Obserwowano reakcje nadwrażliwości, obejmujące przypadki wysypki, pokrzywki, reakcję anafilaktyczną i obrzęk naczynioruchowy.

Podczas leczenia epoetyną alfa pacjentów z uprzednio prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi występował również przełom nadciśnieniowy z encefalopatią i drgawkami, wymagający natychmiastowej interwencji lekarskiej i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

Bardzo rzadko (w <1/10 000 przypadkach na pacjentorok) zgłaszano występowanie zależnej od przeciwciał aplazji czystoczerwonokrwinkowej po miesiącach lub latach leczenia epoetyną alfa (patrz punkt 4.4).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania epoetyny alfa oceniano u 142 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i u 765 pacjentów z nowotworem, uczestniczących w kontrolowanych placebo rejestracyjnych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą. Działania niepożądane zgłaszane

przez ≥ 0,2% leczonych epoetyną alfa pacjentów w tych badaniach, w dodatkowych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu są wymienione niżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Częstości określono jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działanie niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Nadpłytkowość (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zależna od przeciwciał aplazja czystoczerwonokrwinkowa[1] Nadpłytkowość (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Reakcja anafilaktyczna Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy (pacjenci z nowotworami)
	Często	Drgawki (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Ból głowy (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Udar mózgu
	Niezbyt często	Krwotok mózgowy[2] Drgawki (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zdarzenie naczyniowo-mózgowe[2] Encefalopatia nadciśnieniowa Przemijające napady niedokrwienne
Zaburzenia oka	Częstość nieznana	Zakrzepica naczyń siatkówki
Zaburzenia serca	Częstość nieznana	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zakrzepica żył głębokich[2] (pacjenci z nowotworami) 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] (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zatorowość płucna[2] (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Biegunka (pacjenci z nowotworami) 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	Ból stawów (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Ból stawów (pacjenci z nowotworami)
	Niezbyt często	Ból mięśni (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Ból 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 z nowotworami) Objawy grypopodobne (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Objawy grypopodobne (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Brak skuteczności substancji Obrzęk obwodowy Gorączka (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Częstość nieznana	Obecność przeciwciał przeciw erytropoetynie[1]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zakrzepice przetoki, w tym sprzętu do dializ (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)

[1]Częstość nie może być określona na podstawie badań klinicznych
[2] W tym przypadki zakończone zgonem.

Opis wybranych działań niepożądanych

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) może być powiązane ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu (patrz punkt 4.4).

U pacjentów poddawanych hemodializie wystąpiła zakrzepica przetoki, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub pacjentów z przetoką tętniczo-żylną z powikłaniami (np. stenozy, tętniaki itp.) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z nowotworami

U pacjentów z nowotworem, otrzymujących czynniki stymulujące erytropoezę, w tym epoetynę alfa, zgłaszano zwiększoną częstość zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz punkt 4.4).

Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym z wyjściowym stężeniem hemoglobiny w zakresie od 10 do 13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), częstość zakrzepowych zdarzeń naczyniowych (w większości zakrzepicy żył głębokich DVT) w łącznej populacji pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych wydawała się podobna w grupach otrzymujących różne dawki epoetyny alfa i grupie otrzymującej placebo, chociaż doświadczenie kliniczne jest ograniczone.

Ponadto u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (8,1 mmol/l) nie można wykluczyć, że leczenie epoetyną alfa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem naczyniowych zdarzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym.

4.9 Przedawkowanie

Indeks terapeutyczny epoetyny alfa jest bardzo szeroki. Przedawkowanie epoetyny alfa może spowodować skutki, które są nasileniem działań farmakologicznych tego hormonu. W przypadku wystąpienia nadmiernie dużych stężeń hemoglobiny lub wartości hematokrytu można wykonać flebotomię (krwioupust). W razie konieczności należy zapewnić dodatkowe leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne produkty stosowane w niedokrwistości, kod ATC: B03XA01

Binocrit jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Mechanizm działania

Erytropoetyna jest glikoproteiną, która jako czynnik stymulujący mitozę i hormon różnicujący stymuluje tworzenie erytrocytów z erytroidalnych komórek prekursorowych (komórek macierzystych).

Masa cząsteczkowa erytropoetyny wynosi 32 000 do 40 000 daltonów. Frakcja białkowa cząsteczki stanowi około 58% i składa się z 165 aminokwasów. Cztery łańcuchy węglowodanowe są połączone z cząsteczką białka przez trzy wiązania N-glikozydowe i jedno wiązanie O-glikozydowe. Epoetyna alfa uzyskana metodą inżynierii genetycznej jest glikozylowana i identyczna pod względem składu aminokwasowego i węglowodanowego z endogenną erytropoetyną ludzką, która została wyizolowana z moczu pacjentów z niedokrwistością.

Produkt Binocrit ma najwyższą czystość możliwą do uzyskania zgodnie z aktualną wiedzą. W szczególności w substancji czynnej w stężeniach stosowanych u ludzi nie są wykrywalne żadne pozostałości linii komórkowej używanej w procesie produkcji.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Skuteczność biologiczna epoetyny alfa została wykazana w różnych modelach zwierzęcych *in vivo* (szczury zdrowe i z niedokrwistością, myszy z policytemią). Po podaniu epoetyny alfa zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów oraz szybkość włączania ^{59}Fe.

W badaniach *in vitro* (hodowla komórek śledziony myszy) stwierdzono zwiększone wbudowywanie ^{3}H-tymidyny w jądrzaste komórki erytroidalne w śledzionie (ang. erythroid nucleated spleen cells) po inkubacji z epoetyną alfa.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przy użyciu hodowli komórek ludzkiego szpiku kostnego udało się wykazać, że epoetyna alfa stymuluje swoiście erytropoezę i nie wpływa na leukopoezę. Nie udało się wykryć działania cytotoksycznego epoetyny alfa na komórki szpiku kostnego.

Do trzech badań klinicznych kontrolowanych placebo włączono 721 pacjentów z nowotworami, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny: 389 pacjentów z nowotworami krwi (221 ze szpiczakiem mnogim, 144 z chłoniakiem złośliwym nieziarniczym i 24 z innymi nowotworami krwi) oraz 332 pacjentów z guzami litymi (piersi-172, narządu rodnego-64, płuc-23, gruczołu krokowego-22, przewodu pokarmowego-21 i innymi rodzajami guzów-30). Do dwóch dużych badań otwartych włączono 2697 pacjentów z nowotworem, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny, w tym 1895 z guzami litymi (piersi-683, płuc-260, narządu rodnego-174, przewodu pokarmowego-300 i innymi rodzajami guzów-478) oraz 802 pacjentów z nowotworami krwi.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 375 pacjentów z niedokrwistością z różnymi nowotworami z wyjątkiem nowotworów szpiku, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny, wykazano istotne zmniejszenie następstw związanych z niedokrwistością (np. uczucia zmęczenia, zmniejszenia energii i spadku aktywności) mierzonych za pomocą następujących narzędzi i skal: ogólna skala *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia* (FACT-An), skala oceny zmęczenia FACT-An i skala *Cancer Linear Analogue Scale* (CLAS). Dwa inne, mniejsze, randomizowane badania kliniczne kontrolowane placebo nie wykazały istotnej poprawy parametrów jakości życia ocenianej przy użyciu odpowiednio skali EORTC-QLQ-C30 lub skali CLAS.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który stymuluje głównie wytwarzanie erytrocytów. Receptory erytropoetynowe mogą ulegać ekspresji na powierzchni komórek różnych guzów.

Czas przeżycia i progresja guza były badane w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów, z czego cztery były kontrolowanymi placebo badaniami z podwójnie ślepą próbą , a jedno było badaniem otwartym. W badaniach brali udział pacjenci leczeni chemioterapią (dwa badania) lub wykorzystano populacje pacjentów, u których nie jest wskazane stosowanie czynników stymulujących erytropoezę: niedokrwistość u pacjentów z nowotworem nieleczonych chemioterapią oraz pacjenci z nowotworem w obrębie głowy i szyi poddawani radioterapii. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl (8,1 mmol/l); w pozostałych trzech badaniach 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l). W badaniu otwartym nie było różnicy w całkowitym czasie przeżycia między pacjentami leczonymi rekombinowaną ludzką erytropoetyną a produktami kontrolnymi. W czterech kontrolowanych placebo badaniach współczynnik ryzyka dla całkowitego czasu przeżycia wahał się w zakresie pomiędzy 1,25 i 2,47 na korzyść produktów kontrolnych. Badania te wykazały stałą, niewyjaśnioną, statystycznie znamienną nadmierną śmiertelność u pacjentów z niedokrwistością związaną z różnymi częstymi nowotworami, otrzymujących rekombinowaną ludzką erytropetynę, w porównaniu z produktami kontrolnymi. Całkowity czas przeżycia w badaniach nie mógł być zadowalająco wyjaśniony różnicami w częstości występowania zakrzepicy i powiązanych powikłań między pacjentami, którym podawano rekombinowaną ludzką erytropoetynę a pacjentami w grupie kontrolnej.

Przeprowadzono również analizę danych zebranych z poziomu pacjentów od ponad 13900 pacjentów z chorobą nowotworową (chemio-, radio-, chemioradioterapia lub brak terapii) uczestniczących w 53 kontrolowanych badaniach klinicznych różnych epoetyn. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia wykazała estymację punktową współczynnika ryzyka 1,06 na korzyść kontroli (95% CI: 1,00, 1,12; 53 badania i 13933 pacjentów), a dla pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących chemioterapię współczynnik ryzyka całkowitego czasu przeżycia wynosił 1,04 (95% CI: 0,97, 1,11; 38 badań i 10441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie

podwyższone względne ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę (patrz punkt 4.4).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą, 4038 niepoddawanych dializie pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i cukrzycą typu 2 oraz ze stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dl otrzymywało darbopoetynę alfa w celu osiągnięcia docelowego stężenia hemoglobiny 13 g/dl lub placebo (patrz punkt 4.4). W tym badaniu nie osiągnięto żadnego z pierwszorzędowych celów, którymi było wykazanie zmniejszenia ryzyka zgonów ze wszystkich przyczyn, chorobowości sercowo-naczyniowej lub schyłkowej choroby nerek (ESRD, ang. *End Stage Renal Disease*). Analiza pojedynczych składowych złożonych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (HR, ang. *Hazard Ratio*) (95% CI): zgon 1,05 (od 0,92 do 1,21), udar mózgu 1,92 (od 1,38 do 2,68), zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. *Congestive Heart Failure*) 0,89 (od 0,74 do 1,08), zawał serca (MI. ang. *Miocardial Infarction*) 0,96 (od 0,75 do 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia serca 0,84 (od 0,55 do 1,27), schyłkowa choroba nerek (ESRD) 1,02 (od 0,87 do 1,18).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność epoetyny alfa po podaniu podskórnym jest znacznie mniejsza niż po podaniu dożylnym: około 20%.

Eliminacja

Podanie dożylne

Pomiary stężenia epoetyny alfa po wielokrotnym podaniu dożylnym wykazały, że okres półtrwania wynosi około 4 godzin u zdrowych ochotników i jest nieco dłuższy u pacjentów z niewydolnością nerek - około 5 godzin. Okres półtrwania u dzieci wynosi około 6 godzin.

Podanie podskórne

Po wstrzyknięciu podskórnym stężenia epoetyny alfa w surowicy są znacznie mniejsze niż stężenia uzyskane po wstrzyknięciu dożylnym. Stężenia zwiększają się powoli i osiągają wartość maksymalną (C_{max}) po 12 do 18 godzin po podaniu dawki. (C_{max}) po podaniu podskórnym jest zawsze znacznie mniejsze od (C_{max}) po podaniu dożylnym (około 1/20 wartości).
Nie występuje kumulacja leku: stężenia pozostają takie same niezależnie od tego, czy były oznaczane 24 godziny po pierwszym wstrzyknięciu, czy 24 godziny po ostatnim wstrzyknięciu.
Ocena okresu półtrwania jest trudna w przypadku podania podskórnego i szacuje się, że wynosi około 24 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W niektórych nieklinicznych badaniach toksykologicznych prowadzonych na psach i szczurach (ale nie na małpach) leczenie epoetyną alfa wiązało się z subklinicznym włóknieniem szpiku kostnego (włóknienie szpiku kostnego jest znanym powikłaniem przewlekłej niewydolności nerek u ludzi i może być związane z wtórną nadczynnością przytarczyc lub nieznanymi czynnikami. Częstość włóknienia szpiku kostnego nie była zwiększona w badaniu obejmującym pacjentów poddawanych hemodializie, leczonych epoetyną alfa przez 3 lata w porównaniu z dopasowaną grupą kontrolną, złożoną z chorych dializowanych, nieleczonych epoetyną alfa).

W badaniach na zwierzętach wykazano, że epoetyna alfa podawana w dawkach tygodniowych przekraczających około 20 razy zalecaną dawkę tygodniową u ludzi, powodowała zmniejszenie masy ciała płodu, opóźnienie kostnienia i zwiększenie śmiertelności płodów. Zmiany te interpretuje się jako wtórne do zmniejszonego przyrostu masy ciała matki.

Epoetyna alfa nie powodowała żadnych zmian w badaniach mutagenności prowadzonych w hodowlach komórek bakterii i komórek ssaków oraz w teście mikrojąder prowadzonym *in vivo* u myszy.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań rakotwórczości. W literaturze istnieją sprzeczne doniesienia na temat potencjalnej istotnej roli erytropoetyn, jako czynników stymulujących proliferację guzów. Doniesienia te opierają się na wynikach badań *in vitro* prowadzonych na próbkach guzów ludzkich, ale ich znaczenie kliniczne jest niepewne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Disodu fosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Glicyna
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

W przypadku stosowania ambulatoryjnego pacjent może wyjąć produkt Binocrit z lodówki i przechowywać go w temperaturze do 25°C przez jeden ciągły okres do 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,7 ml roztworu w ampułko-strzykawkach (szkło typu I), z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony, z korkiem (guma z teflonową powierzchnią tłoczącą) zamknięte w blistrze.

Opakowanie zawiera 1 lub 6 ampułko-strzykawek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produktu Binocrit nie należy używać i należy go usunąć:
- jeśli płyn jest zabarwiony lub widoczne są pływające w nim cząstki;
- jeśli opakowanie utraciło szczelność;
- jeśli wiadomo lub istnieje przypuszczenie, że produkt został przypadkowo zamrożony lub
- jeśli doszło do uszkodzenia lodówki.

Ampułko-strzykawki są gotowe do użycia (patrz punkt 4.2). Nie wstrząsać ampułko-strzykawek. Ampułko-strzykawki mają wytłoczone pierścienie skalujące, umożliwiające częściowe użycie w razie potrzeby. Każdy pierścień skalujący odpowiada objętości 0,1 ml. Produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Należy pobierać tylko jedną dawkę produktu Binocrit ze strzykawki i usuwać niepotrzebny roztwór przed wstrzyknięciem.

Stosowanie ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę

Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega ukłuciu igłą. Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nadal naciskając tłok strzykawki wyjąć igłę z ciała pacjenta. Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po zwolnieniu tłoka.

Stosowanie ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

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

EU/1/07/410/017
EU/1/07/410/018
EU/1/07/410/039
EU/1/07/410/040

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Binocrit 8000 j.m./0,8 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 10 000 j.m. epoetyny alfa*, co odpowiada 84,0 mikrograma na ml

1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,8 ml zawiera 8000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 67,2 mikrograma epoetyny alfa. * wytwarzanej w linii komórek CHO (ang. *Chinese Hamster Ovary*) metodami rekombinacji DNA
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (płyn do wstrzykiwań)
Przezroczysty, bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie niedokrwistości objawowej związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i pediatrycznych:

- Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów pediatrycznych i dorosłych poddawanych hemodializie oraz pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej (patrz punkt 4.4).

- Leczenie ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego, której towarzyszą objawy kliniczne u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek, która nie wymaga jeszcze leczenia dializą (patrz punkt 4.4).

Leczenie niedokrwistości i zmniejszenie ilości przetoczeń krwi u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu guzów litych, chłoniaka złośliwego lub szpiczaka mnogiego oraz pacjentów, u których przetoczenie krwi może być konieczne ze względu na stan ogólny (np. stan układu krążenia, niedokrwistość na początku chemioterapii).

Produkt Binocrit może być stosowany w celu uzyskania większej ilości krwi autologicznej u pacjentów zakwalifikowanych do programu przetoczeń. Należy rozważyć jego zastosowanie w tym wskazaniu z uwagi na doniesienia o ryzyku epizodów zakrzepowo-zatorowych. Leczenie należy stosować jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina (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 Binocrit może być stosowany w celu zmniejszenia narażenia na przetoczenia krwi allogenicznej u dorosłych pacjentów bez niedoboru żelaza przed dużymi operacjami ortopedycznymi w trybie planowym, z dużym ryzykiem powikłań po przetoczeniu krwi. Zastosowanie leku należy ograniczyć do chorych z umiarkowaną niedokrwistością (np. Hb 10-13 g/dl lub 6,2-8,1 mmol/l), gdy brak możliwości dokonania przetoczenia krwi autologicznej oraz przy przewidywanej umiarkowanej utracie krwi od 900 do 1800 ml.

W postępowaniu okołooperacyjnym należy zawsze stosować zasady dobrej praktyki zarządzania produktami krwi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Binocrit należy rozpoczynać pod kontrolą lekarzy z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z powyższymi wskazaniami.

Dawkowanie

Leczenie niedokrwistości objawowej u pacjentów dorosłych i pediatrycznych z przewlekłą niewydolnością nerek:

U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek produkt leczniczy należy podawać dożylnie (patrz punkt 4.4).

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz współistniejących stanów medycznych. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego pacjenta przez lekarza.

Docelowe stężenie hemoglobiny wynosi od 10 do 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) u osób dorosłych oraz od 9,5 do 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l) u pacjentów pediatrycznych.

Należy unikać utrzymującego się stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli utrzymujące się stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę epoetyny alfa o 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną alfa w dawce o 25% mniejszej od poprzednio stosowanej.
Ze względu na różnice osobnicze czasami można obserwować stężenia hemoglobiny u poszczególnych pacjentów powyżej i poniżej pożądanego poziomu.

Należy ściśle monitorować pacjentów w celu zapewnienia, że stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka epoetyny alfa do uzyskania odpowiedniej kontroli niedokrwistości i objawów niedokrwistości.

Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy ocenić wielkość zapasów żelaza i, w razie konieczności, podawać suplementy żelaza. Ponadto przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa należy wykluczyć inne przyczyny niedokrwistości, takie jak niedobór witaminy B_{12} lub kwasu foliowego. Brak odpowiedzi na leczenie epoetyną alfa może wynikać z następujących przyczyn: niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B_{12}; zatrucie glinem; współistniejące zakażenia; procesy zapalne lub urazy; utajona utrata krwi; hemoliza oraz zwłóknienie szpiku kostnego o różnej etiologii.

Dorośli pacjenci poddawani hemodializie:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną. Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki, należy je przeprowadzić w etapach trwających co najmniej cztery tygodnie. Na każdym etapie zwiększenie lub zmniejszenie dawki podawanej 3 razy w tygodniu powinno wynosić 25 j.m./kg.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: 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 drogą dożylną.
Dostępne dane kliniczne sugerują, że pacjenci z bardzo małym początkowym stężeniem hemoglobiny (< 6 g/dl lub < 3,75 mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci z mniej zaawansowaną wyjściową niedokrwistością (Hb > 8 g/dl lub > 5 mmol/l).

Pacjenci pediatryczni poddawani hemodializie:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną. Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki, należy je przeprowadzać etapami, zmieniając dawkę podawaną 3 razy w tygodniu o 25 j.m./kg w odstępach co najmniej 4 tygodni, aż do uzyskania założonego celu terapeutycznego.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 9,5 i 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).
Zwykle dzieci o masie ciała poniżej 30 kg wymagają większych dawek podtrzymujących niż dzieci o masie ciała powyżej 30 kg i dorośli.

W badaniach klinicznych po 6 miesiącach leczenia obserwowano stosowanie następujących dawek podtrzymujących:

	Dawka (j.m./kg podawana 3x /tydzień)	
Masa ciała (kg)	Mediana	Zwykła dawka podtrzymująca
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Dostępne dane kliniczne sugerują, że pacjenci pediatryczni z bardzo małym początkowym stężeniem hemoglobiny (< 6,8 g/dl lub < 4,25 mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci z większym początkowym stężeniem hemoglobiny (> 6,8 g/dl lub > 4,25 mmol/l).

Dorośli pacjenci poddawani dializie otrzewnowej:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
Dawka początkowa 50 j.m./kg 2 razy na tydzień drogą dożylną.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 10 i 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Dawka podtrzymująca od 25 do 50 j.m./kg 2 razy na tydzień, podzielona na 2 równe wstrzyknięcia.

Pacjenci dorośli z niewydolnością nerek niewymagający jeszcze leczenia dializą:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
Dawka początkowa 50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną, następnie w razie konieczności zwiększanie dawkowania etapami o 25 j.m./kg (przy dawkowaniu 3 razy w tygodniu), aż do osiągnięcia zamierzonego celu terapeutycznego (należy to przeprowadzać w etapach co najmniej czterotygodniowych).

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 10 i 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Dawka podtrzymująca od 17 do 33 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną.
Dawkowanie maksymalne nie powinno przekraczać 200 j.m./kg 3 razy w tygodniu.

Pacjenci z niedokrwistością wywołaną chemioterapią:

Pacjentom z niedokrwistością (np. stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) epoetynę alfa należy podawać podskórnie. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz ogólnego obciążenia chorobą. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego pacjenta przez lekarza.

Ze względu na różnice osobnicze czasami można obserwować stężenia hemoglobiny u poszczególnych pacjentów powyżej i poniżej pożądanego poziomu. Wahania stężenia hemoglobiny

należy skorygować poprzez zmianę dawki, uwzględniając docelowy zakres stężenia hemoglobiny, wynoszący od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać długotrwałego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Niżej opisano wytyczne dotyczące odpowiedniego dostosowania dawki w sytuacji, gdy wartości hemoglobiny przekraczają 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Leczenie epoetyną alfa należy kontynuować przez miesiąc po zakończeniu chemioterapii.

Dawka początkowa wynosi 150 j.m./kg i jest podawana podskórnie 3 razy w tygodniu. Alternatywnie, epoetynę alfa można podać w dawce początkowej 450 j.m./kg podskórnie raz w tygodniu.

- Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o ≥ 40 000/µl względem wartości wyjściowych, należy utrzymać stosowanie dawki 150 j.m./kg 3 razy w tygodniu lub dawki 450 j.m./kg raz w tygodniu.
- Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się o mniej niż 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększy się o mniej niż 40 000/µl w stosunku do wartości wyjściowych, dawkę należy zwiększyć do 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu. Jeśli po kolejnych 4 tygodniach leczenia dawką 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu stężenie hemoglobiny zwiększy się o ≥ 1 g/dl (≥ 0,62 mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o ≥ 40 000 komórek/µl, należy utrzymać stosowanie dawki 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu. Jeśli jednak stężenie hemoglobiny zwiększy się o < 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększy się o < 40 000 komórek/µl względem wartości wyjściowych, wystąpienie odpowiedzi na podawanie epoetyny alfa jest mało prawdopodobne i leczenie należy przerwać.

Zalecany sposób dawkowania przedstawia poniższy schemat:

150 j.m./kg 3x/tydzień
lub 450 j.m./kg raz w tygodniu

przez 4 tygodnie

Zwiększenie liczby retikulocytów o ≥ 40 000/µl

lub zwiększenie Hb o ≥ 1 g/dl

Docelowe stężenie Hb
(≤ 12 g/dl)

Zwiększenie liczby retikulocytów o ≥ 40 000/µl
lub zwiększenie Hb o ≥ 1 g/dl

Zwiększenie liczby retikulocytów o
< 40 000/µl
i zwiększenie Hb o < 1 g/dl

300 j.m./kg
3x/tydzień
przez 4 tygodnie

Zwiększenie liczby retikulocytów o
< 40 000/µl
i zwiększenie Hb o < 1 g/dl

Przerwać leczenie

Należy ściśle monitorować pacjentów, by zapewnić, że stosuje się najmniejszą zatwierdzoną dawkę epoetyny alfa do uzyskania odpowiedniego opanowania objawów niedokrwistości.

Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny w zakresie 10 g/dl-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l):
Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę epoetyny alfa o około 25 do 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną alfa w dawce o 25% mniejszej od poprzedniej dawki.

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

Produkt Binocrit należy podawać dożylnie.

W okresie pobierania krwi produkt Binocrit należy podawać po zakończeniu procedury pobrania krwi.

Pacjenci z łagodną niedokrwistością (hematokryt 33-39%), wymagający przygotowania zapasu ≥ 4 jednostek krwi, powinni być leczeni produktem Binocrit w dawce 600 j.m./kg masy ciała 2 razy na tydzień przez 3 tygodnie przed zabiegiem chirurgicznym. Stosując ten schemat udało się pobrać ≥ 4 jednostki krwi od 81% pacjentów leczonych epoetyną alfa w porównaniu z 37% pacjentów, u

których stosowano placebo. Terapia epoetyną alfa zmniejszała ryzyko konieczności podania krwi homologicznej o 50% w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi epoetyny alfa.

Wszyscy pacjenci leczeni produktem Binocrit powinni otrzymywać odpowiednie dawki żelaza (np. 200 mg żelaza na dobę, doustnie) przez cały okres leczenia. Podawanie żelaza należy rozpocząć jak najwcześniej, nawet kilka tygodni przed początkiem programu transfuzji autologicznych, aby uzyskać duży zapas żelaza przed rozpoczęciem leczenia produktem Binocrit.

Pacjenci dorośli zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym:

Należy stosować podskórną drogę podania.

Zalecana dawka epoetyny alfa wynosi 600 j.m./kg, podawana co tydzień przez trzy tygodnie (dni -21, -14 i -7) przed operacją i w dniu operacji (dzień 0). Jeśli istnieją wskazania do skrócenia czasu przygotowania do operacji poniżej trzech tygodni, epoetynę alfa należy podawać w dawce 300 j.m./kg raz na dobę przez 10 kolejnych dni przed operacją, w dniu operacji i przez cztery dni po operacji. Jeśli w badaniach hematologicznych w okresie przedoperacyjnym stężenie hemoglobiny osiągnie wartość 15 g/dl (9,38 mmol/l) lub większą, podawanie epoetyny alfa należy przerwać i nie podawać kolejnych dawek.

Należy starannie sprawdzić, czy na początku leczenia u pacjentów nie występuje niedobór żelaza.

Wszyscy chorzy leczeni epoetyną alfa powinni otrzymywać w trakcie leczenia właściwą suplementację żelaza (np. doustna substytucja żelaza w dawce 200 mg Fe^{2+} na dobę). W celu uzyskania odpowiednich zapasów żelaza suplementację żelaza należy w miarę możliwości rozpocząć przed leczeniem epoetyną alfa.

Sposób podawania

Podobnie jak w przypadku innych produktów przeznaczonych do wstrzykiwań należy sprawdzić, czy roztwór nie zawiera stałych cząstek lub czy nie nastąpiła zmiana jego zabarwienia. Produkt Binocrit jest produktem sterylnym, ale nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Podawać wymaganą ilość. Produktu leczniczego nie wolno podawać w infuzji dożylnej ani mieszać z innymi produktami leczniczymi (inne informacje, patrz punkt 6.6).

Wstrzyknięcie dożylne: przez co najmniej jedną do pięciu minut, w zależności od dawki całkowitej. U chorych poddawanych hemodializie lek można podać w szybkim wstrzyknięciu (bolusie) w trakcie sesji dializoterapii przez odpowiedni port żylny w linii dializacyjnej. Alternatywnie, wstrzyknięcie można wykonać na koniec sesji dializoterapii przez dren igły wprowadzonej do przetoki, a następnie wstrzyknąć 10 ml izotonicznego roztworu soli fizjologicznej w celu przepłukania drenu i zapewnienia zadowalającego wstrzyknięcia leku do krwiobiegu.
Wolniejsze podanie jest preferowane u chorych, którzy reagują na leczenie wystąpieniem objawów grypopodobnych.

Wstrzyknięcie podskórne: zwykle podczas jednego wstrzyknięcia nie należy przekraczać maksymalnej objętości 1 ml. W przypadku większych objętości wstrzyknięcie należy wykonać w więcej niż jedno miejsce.
Wstrzyknięcia wykonuje się w kończyny lub przednią ścianę brzucha.

W sytuacjach, w których lekarz określa, że pacjent lub opiekun może bezpiecznie i skutecznie podawać produkt Binocrit podskórnie, należy zapewnić instrukcję dotyczącą prawidłowej dawki i sposobu podawania.

„Instrukcje samodzielnego wykonywania wstrzyknięcia” można znaleźć na końcu ulotki dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Produktu Binocrit ani innych produktów erytropoetyny nie należy podawać chorym, u których po leczeniu którąkolwiek erytropoetyną wystąpiła wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa (*Pure Red Cell Aplasia* – PRCA) (patrz punkt 4.4 - Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa).

- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.

- Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego, którzy nie mogą z różnych przyczyn otrzymywać właściwej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

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

Zastosowanie epoetyny alfa u chorych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym, którzy nie biorą udziału w programie autologicznej transfuzji krwi, jest przeciwwskazane u pacjentów z zaawansowaną chorobą tętnic wieńcowych, obwodowych, szyjnych lub mózgowych, w tym u chorych ze świeżym zawałem serca lub epizodem mózgowo-naczyniowym.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

U wszystkich pacjentów otrzymujących epoetynę alfa należy starannie monitorować ciśnienie tętnicze krwi i w razie konieczności podjąć leczenie w celu kontroli ciśnienia krwi. Epoetynę alfa należy stosować ostrożnie u chorych z nieleczonym, niewłaściwie leczonym lub słabo kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Konieczne może być dodanie lub zwiększenie dawek leków przeciwnadciśnieniowych. Leczenie epoetyną alfa należy przerwać w przypadku nadciśnienia tętniczego niepoddającego się kontroli.

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

U otrzymujących epoetynę alfa pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i nowotworem należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny do chwili osiągnięcia stabilnego poziomu, a następnie dokonywać pomiarów okresowych.

U wszystkich pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie hemoglobiny ze względu na potencjalnie zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i śmierci, jeśli pacjenci są leczeni przy stężeniach hemoglobiny powyżej stężenia docelowego dla danego wskazania do stosowania.

Podczas leczenia epoetyną alfa może wystąpić zależne od dawki umiarkowane zwiększenie liczby płytek krwi, utrzymujące się w prawidłowym zakresie. Zjawisko to zmniejsza się w trakcie dalszego leczenia. Ponadto zgłaszano trombocytozę powyżej prawidłowego zakresu. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi podczas pierwszych 8 tygodni leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa należy uwzględnić wszystkie inne przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, hemoliza, utrata krwi, niedobory witaminy B_{12} lub kwasu foliowego) i rozpocząć ich leczenie. W większości przypadków stężenie ferrytyny w surowicy zmniejsza się wraz ze zwiększeniem hematokrytu. W celu uzyskania optymalnej odpowiedzi na epoetynę alfa należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza w ustroju:
- u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi poniżej 100 ng/ml, zaleca się suplementację żelaza, np. 200-300 mg Fe^{2+}/dobę doustnie (100-200 mg Fe^{2+}/dobę u pacjentów pediatrycznych)
- u wszystkich pacjentów z nowotworami, u których wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się doustną suplementację żelaza w dawce 200-300 mg Fe^{2+}/dobę.

W przypadku podejmowania decyzji o zwiększeniu dawki epoetyny alfa u chorych z nowotworami należy również starannie rozważyć wszystkie powyższe dodatkowe czynniki niedokrwistości.

Bardzo rzadko u pacjentów leczonych epoetyną alfa obserwowano rozwój lub nasilenie porfirii. Epoetynę alfa należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z porfirią.

W celu poprawy możliwości identyfikacji czynników stymulujących erytropoezę (ang. *erythropoiesis-stimulating agents*, ESA) nazwę podawanego ESA należy wyraźnie zanotować (lub określić) w aktach pacjenta.

Przestawianie pacjentów z jednego leku z grupy ESA na inny należy wykonywać wyłącznie pod właściwym nadzorem.

Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa (PRCA)

PRCA zależna od przeciwciał była bardzo rzadko opisywana po leczeniu erytropoetyną podawaną podskórnie przez miesiące lub lata, głównie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Zgłaszano również przypadki u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem i rybawiryną podczas równoczesnego stosowania epoetyn. Produkt Binocrit nie jest dopuszczony do leczenia niedokrwistości związanej z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

U pacjentów, u których wystąpi nagły brak skuteczności leku, określany jako zmniejszenie stężenia hemoglobiny (o 1 do 2 g/dl lub 0,62 do 1,25 mmol/l na miesiąc) ze zwiększeniem liczby wymaganych przetoczeń, należy skontrolować liczbę retikulocytów i zbadać typowe przyczyny braku odpowiedzi na leczenie (np. niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B_{12}, zatrucie glinem, zakażenie lub zapalenie, utrata krwi i hemoliza).

Paradoksalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny i rozwój ciężkiej niedokrwistości powiązanej z małą liczbą retikulocytów powinny prowadzić do przerwania leczenia produktem Binocrit i oznaczenia przeciwciał przeciwko erytropoetynie. Należy również rozważyć wykonanie badania szpiku kostnego celem rozpoznania PRCA.

Nie należy rozpoczynać innego leczenia ESA ze względu na ryzyko reakcji krzyżowej.

Leczenie niedokrwistości objawowej u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży z przewlekłą niewydolnością nerek

Dane o immunogenności produktu Binocrit w przypadku podania podskórnego pacjentom zagrożonym PRCA zależną od przeciwciał (tzn. pacjentom z niedokrwistością pochodzenia nerkowego) są niewystarczające. Z tego powodu pacjentom z niedokrwistością pochodzenia nerkowego produkt leczniczy należy podawać dożylnie.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek szybkość przyrostu stężenia hemoglobiny powinna wynosić około 1 g/dl (0,62 mmol/l) na miesiąc i nie powinna przekraczać 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc w celu zminimalizowania ryzyka zwiększenia nadciśnienia tętniczego.

Stężenie hemoglobiny

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu, ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych lub naczyniowo-mózgowych, w tym udaru mózgu, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały znamiennych korzyści związanych z podawaniem epoetyny, gdy stężenie hemoglobiny wzrosło ponad poziom konieczny do kontrolowania objawów niedokrwistości i do uniknięcia przetaczania krwi.

U pacjentów poddawanych hemodializie wystąpiła zakrzepica przetoki, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub pacjentów z przetoką tętniczo-żylną z powikłaniami (np. stenozy, tętniaki itp.). U takich pacjentów zalecana jest wczesna rewizja przetoki i profilaktyka zakrzepicy, na przykład przez podanie kwasu acetylosalicylowego.

W pojedynczych przypadkach obserwowano hiperkaliemię, chociaż nie ustalono związku przyczynowego. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy monitorować stężenie elektrolitów w surowicy. W przypadku stwierdzenia zwiększonego lub rosnącego stężenia potasu w surowicy, oprócz właściwego leczenia hiperkaliemii należy rozważyć przerwanie stosowania epoetyny alfa do czasu wyrównania stężenia potasu w surowicy.

Często podczas hemodializy w trakcie leczenia epoetyną alfa konieczne jest zwiększenie dawki heparyny na skutek zwiększenia hematokrytu. Brak optymalnej heparynizacji może spowodować zablokowanie systemu dializacyjnego.

Z dotychczas dostępnych danych wynika, że wyrównanie niedokrwistości epoetyną alfa u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek niepoddawanych jeszcze dializie nie przyspiesza postępu niewydolności nerek.

Leczenie pacjentów z niedokrwistością wywołaną chemioterapią

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu, które stymulują głównie wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetynowe mogą ulegać ekspresji na powierzchniach komórek różnych guzów. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu zachodzi obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów. W kilku kontrolowanych badaniach nie wykazano, że epoetyny poprawiają całkowity czas przeżycia lub zmniejszają ryzyko progresji guza u pacjentów z niedokrwistością związaną z rakiem.

W kontrolowanych badaniach klinicznych zastosowanie epoetyny alfa i innych ESA wykazało:

- zmniejszoną kontrolę lokoregionalną u poddawanych radioterapii pacjentów z zaawansowanym rakiem głowy i szyi, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 14 g/dl (8,7 mmol/l),

- skrócony całkowity czas przeżycia i zwiększony odsetek zgonów związanych z progresją choroby po 4 miesiącach u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi otrzymujących chemioterapię, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),

- zwiększone ryzyko zgonu w przypadku podawania ESA w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą złośliwą, którzy nie otrzymują ani chemioterapii, ani nie są poddawani radioterapii. Czynniki stymulujące erytropoezę nie są zalecane do stosowania w tej grupie pacjentów.

W związku z powyższym, w niektórych sytuacjach klinicznych transfuzje krwi powinny być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzję o podawaniu rekombinowanej erytropoetyny należy podejmować w oparciu o ocenę stosunku korzyści i ryzyka z udziałem danego pacjenta, uwzględniając również specyficzny kontekst kliniczny. Czynniki, które należy uwzględnić w tej ocenie, powinny obejmować rodzaj nowotworu i jego stadium; stopień niedokrwistości; przewidywaną długość życia; środowisko, w którym pacjent jest leczony oraz preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).
Podczas oceny zasadności leczenia epoetyną alfa pacjentów z nowotworem otrzymujących chemioterapię (pacjenci, którzy mogą wymagać przetoczenia krwi) należy uwzględnić trwające 2 do 3 tygodni opóźnienie między podaniem epoetyny alfa a pojawieniem się erytrocytów indukowanych podaniem erytropoetyny.

Ponieważ u pacjentów z nowotworem otrzymujących środki stymulujące erytropoezę obserwowano zwiększoną częstość zaburzeń zakrzepowych (patrz punkt 4.8), należy starannie rozważyć stosunek tego ryzyka względem korzyści wynikających z leczenia (epoetyną alfa). Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z nowotworem i zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych, takich jak pacjenci z otyłością i pacjenci z zaburzeniami zakrzepowymi w wywiadzie (np. zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną). Badanie naukowe (badanie BEST) z udziałem kobiet z rakiem piersi z przerzutami miało za zadanie ustalenie, czy leczenie epoetyną alfa wykraczające poza wyrównanie

niedokrwistości może poprawić wyniki leczenia. W tym badaniu częstość zakończonych zgonem zaburzeń zakrzepowo-zatorowych była większa u pacjentek otrzymujących epoetynę alfa niż u pacjentek otrzymujących placebo (patrz punkt 5.1).

Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego w programie autologicznego przetoczenia krwi

Należy przestrzegać wszystkich specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z procedurami przedoperacyjnych autologicznych przetoczeń krwi, szczególnie z rutynowymi procedurami uzupełniania objętości krwi.

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym należy ustalić przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa przyczynę niedokrwistości i, jeśli to możliwe, wdrożyć odpowiednie leczenie. W tej populacji może występować ryzyko zaburzeń zakrzepowych i należy starannie rozważyć tę możliwość wobec korzyści wynikających z leczenia w tej grupie pacjentów.

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym powinni otrzymywać odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową, ponieważ u chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym mogą wystąpić zaburzenia zakrzepowe i naczyniowe, zwłaszcza u osób z istniejącą chorobą sercowo-naczyniową. Ponadto należy podjąć szczególne środki ostrożności u pacjentów ze skłonnością do rozwoju zakrzepicy żył głębokich. Również u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l) nie można wykluczyć, że leczenie epoetyną alfa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych/naczyniowych w okresie pooperacyjnym. Z tego względu leku nie należy stosować u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

Substancje pomocnicze

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułko-strzykawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów, że leczenie epoetyną alfa zmienia metabolizm innych produktów leczniczych. Jednak ze względu na wiązanie cyklosporyny z erytrocytami istnieje możliwość wystąpienia interakcji substancji. Jeśli epoetyna alfa podawana jest jednocześnie z cyklosporyną, należy kontrolować stężenie cyklosporyny we krwi i skorygować jej dawkę w razie zwiększenia hematokrytu.

Brak dowodów na interakcję między epoetyną alfa i czynnikiem stymulującym powstawanie granulocytów (G-CSF) lub czynnikiem stymulującym powstawanie granulocytów i makrofagów (GM-CSF) w odniesieniu do różnicowania hematologicznego lub proliferacji komórek guza uzyskanych drogą biopsji, ocenianych w badaniach *in vitro*.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania epoetyny alfa u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).
W rezultacie:

- U pacjentek z przewlekłą niewydolnością nerek produkt Binocrit należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalna korzyść przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.
- Nie zaleca się stosowania epoetyny alfa u kobiet w ciąży zakwalifikowanych do programu autologicznego przetoczenia krwi.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy egzogenna epoetyna alfa przenika do mleka ludzkiego.

Epoetynę alfa należy stosować z zachowaniem ostrożności u kobiet karmiących piersią. Należy podjąć decyzję, czy kontynuować/przerwać karmienie piersią lub czy kontynuować/przerwać podawanie epoetyny alfa, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia epoetyną alfa dla matki.

Nie zaleca się stosowania epoetyny alfa u kobiet karmiących piersią zakwalifikowanych do programu autologicznego przetoczenia krwi.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Binocrit nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U pacjentów z nowotworem i u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek najczęściej występującym działaniem niepożądanym podczas leczenia epoetyną alfa jest zależne od dawki podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego krwi. Należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi, szczególnie na początku leczenia (patrz punkt 4.4). Inne częste działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych epoetyny alfa to zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, drgawki, biegunka, nudności, ból głowy, objawy grypopodobne, gorączka, wysypka i wymioty. Objawy grypopodobne, obejmujące bóle głowy, bóle stawów, bóle mięśni i gorączkę, mogą wystąpić zwłaszcza na początku leczenia. Ich częstość może być różna w zależności od wskazania (patrz tabela niżej).

Ciężkie działania niepożądane obejmują zakrzepicę żylną i tętniczą oraz zatorowość (w tym przypadki śmiertelne), takie jak zakrzepica żył głębokich, zatory płucne, zakrzepica tętnicza (w tym zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego), zakrzepica naczyń siatkówki i zakrzepica przetoki (w tym sprzęt do dializ). Ponadto w badaniach klinicznych epoetyny alfa zgłaszano występowanie zdarzeń naczyniowo-mózgowych (w tym zawał mózgu i krwotok mózgowy) i przemijających napadów niedokrwiennych.

Zgłaszano występowanie tętniaków.

Obserwowano reakcje nadwrażliwości, obejmujące przypadki wysypki, pokrzywki, reakcję anafilaktyczną i obrzęk naczynioruchowy.

Podczas leczenia epoetyną alfa pacjentów z uprzednio prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi występował również przełom nadciśnieniowy z encefalopatią i drgawkami, wymagający natychmiastowej interwencji lekarskiej i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

Bardzo rzadko (w <1/10 000 przypadkach na pacjentorok) zgłaszano występowanie zależnej od przeciwciał aplazji czystoczerwonokrwinkowej po miesiącach lub latach leczenia epoetyną alfa (patrz punkt 4.4).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania epoetyny alfa oceniano u 142 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i u 765 pacjentów z nowotworem, uczestniczących w kontrolowanych placebo rejestracyjnych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą. Działania niepożądane zgłaszane

przez ≥ 0,2% leczonych epoetyną alfa pacjentów w tych badaniach, w dodatkowych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu są wymienione niżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Częstości określono jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działanie niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Nadpłytkowość (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zależna od przeciwciał aplazja czystoczerwonokrwinkowa[1] Nadpłytkowość (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Reakcja anafilaktyczna Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy (pacjenci z nowotworami)
	Często	Drgawki (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Ból głowy (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Udar mózgu
	Niezbyt często	Krwotok mózgowy[2] Drgawki (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zdarzenie naczyniowo-mózgowe[2] Encefalopatia nadciśnieniowa Przemijające napady niedokrwienne
Zaburzenia oka	Częstość nieznana	Zakrzepica naczyń siatkówki
Zaburzenia serca	Częstość nieznana	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zakrzepica żył głębokich[2] (pacjenci z nowotworami) 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] (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zatorowość płucna[2] (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Biegunka (pacjenci z nowotworami) 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	Ból stawów (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Ból stawów (pacjenci z nowotworami)
	Niezbyt często	Ból mięśni (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Ból 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 z nowotworami) Objawy grypopodobne (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Objawy grypopodobne (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Brak skuteczności substancji Obrzęk obwodowy Gorączka (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Częstość nieznana	Obecność przeciwciał przeciw erytropoetynie[1]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zakrzepice przetoki, w tym sprzętu do dializ (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)

[1]Częstość nie może być określona na podstawie badań klinicznych
[2] W tym przypadki zakończone zgonem.

Opis wybranych działań niepożądanych

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) może być powiązane ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu (patrz punkt 4.4).

U pacjentów poddawanych hemodializie wystąpiła zakrzepica przetoki, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub pacjentów z przetoką tętniczo-żylną z powikłaniami (np. stenozy, tętniaki itp.) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z nowotworami

U pacjentów z nowotworem, otrzymujących czynniki stymulujące erytropoezę, w tym epoetynę alfa, zgłaszano zwiększoną częstość zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz punkt 4.4).

Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym z wyjściowym stężeniem hemoglobiny w zakresie od 10 do 13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), częstość zakrzepowych zdarzeń naczyniowych (w większości zakrzepicy żył głębokich DVT) w łącznej populacji pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych wydawała się podobna w grupach otrzymujących różne dawki epoetyny alfa i grupie otrzymującej placebo, chociaż doświadczenie kliniczne jest ograniczone.

Ponadto u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (8,1 mmol/l) nie można wykluczyć, że leczenie epoetyną alfa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem naczyniowych zdarzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym.

4.9 Przedawkowanie

Indeks terapeutyczny epoetyny alfa jest bardzo szeroki. Przedawkowanie epoetyny alfa może spowodować skutki, które są nasileniem działań farmakologicznych tego hormonu. W przypadku wystąpienia nadmiernie dużych stężeń hemoglobiny lub wartości hematokrytu można wykonać flebotomię (krwioupust). W razie konieczności należy zapewnić dodatkowe leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne produkty stosowane w niedokrwistości, kod ATC: B03XA01

Binocrit jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Mechanizm działania

Erytropoetyna jest glikoproteiną, która jako czynnik stymulujący mitozę i hormon różnicujący stymuluje tworzenie erytrocytów z erytroidalnych komórek prekursorowych (komórek macierzystych).

Masa cząsteczkowa erytropoetyny wynosi 32 000 do 40 000 daltonów. Frakcja białkowa cząsteczki stanowi około 58% i składa się z 165 aminokwasów. Cztery łańcuchy węglowodanowe są połączone z cząsteczką białka przez trzy wiązania N-glikozydowe i jedno wiązanie O-glikozydowe. Epoetyna alfa uzyskana metodą inżynierii genetycznej jest glikozylowana i identyczna pod względem składu aminokwasowego i węglowodanowego z endogenną erytropoetyną ludzką, która została wyizolowana z moczu pacjentów z niedokrwistością.

Produkt Binocrit ma najwyższą czystość możliwą do uzyskania zgodnie z aktualną wiedzą. W szczególności w substancji czynnej w stężeniach stosowanych u ludzi nie są wykrywalne żadne pozostałości linii komórkowej używanej w procesie produkcji.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Skuteczność biologiczna epoetyny alfa została wykazana w różnych modelach zwierzęcych *in vivo* (szczury zdrowe i z niedokrwistością, myszy z policytemią). Po podaniu epoetyny alfa zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów oraz szybkość włączania ^{59}Fe.

W badaniach *in vitro* (hodowla komórek śledziony myszy) stwierdzono zwiększone wbudowywanie ^{3}H-tymidyny w jądrzaste komórki erytroidalne w śledzionie (ang. erythroid nucleated spleen cells) po inkubacji z epoetyną alfa.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przy użyciu hodowli komórek ludzkiego szpiku kostnego udało się wykazać, że epoetyna alfa stymuluje swoiście erytropoezę i nie wpływa na leukopoezę. Nie udało się wykryć działania cytotoksycznego epoetyny alfa na komórki szpiku kostnego.

Do trzech badań klinicznych kontrolowanych placebo włączono 721 pacjentów z nowotworami, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny: 389 pacjentów z nowotworami krwi (221 ze szpiczakiem mnogim, 144 z chłoniakiem złośliwym nieziarniczym i 24 z innymi nowotworami krwi) oraz 332 pacjentów z guzami litymi (piersi-172, narządu rodnego-64, płuc-23, gruczołu krokowego-22, przewodu pokarmowego-21 i innymi rodzajami guzów-30). Do dwóch dużych badań otwartych włączono 2697 pacjentów z nowotworem, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny, w tym 1895 z guzami litymi (piersi-683, płuc-260, narządu rodnego-174, przewodu pokarmowego-300 i innymi rodzajami guzów-478) oraz 802 pacjentów z nowotworami krwi.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 375 pacjentów z niedokrwistością z różnymi nowotworami z wyjątkiem nowotworów szpiku, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny, wykazano istotne zmniejszenie następstw związanych z niedokrwistością (np. uczucia zmęczenia, zmniejszenia energii i spadku aktywności) mierzonych za pomocą następujących narzędzi i skal: ogólna skala *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia* (FACT-An), skala oceny zmęczenia FACT-An i skala *Cancer Linear Analogue Scale* (CLAS). Dwa inne, mniejsze, randomizowane badania kliniczne kontrolowane placebo nie wykazały istotnej poprawy parametrów jakości życia ocenianej przy użyciu odpowiednio skali EORTC-QLQ-C30 lub skali CLAS.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który stymuluje głównie wytwarzanie erytrocytów. Receptory erytropoetynowe mogą ulegać ekspresji na powierzchni komórek różnych guzów.

Czas przeżycia i progresja guza były badane w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów, z czego cztery były kontrolowanymi placebo badaniami z podwójnie ślepą próbą , a jedno było badaniem otwartym. W badaniach brali udział pacjenci leczeni chemioterapią (dwa badania) lub wykorzystano populacje pacjentów, u których nie jest wskazane stosowanie czynników stymulujących erytropoezę: niedokrwistość u pacjentów z nowotworem nieleczonych chemioterapią oraz pacjenci z nowotworem w obrębie głowy i szyi poddawani radioterapii. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl (8,1 mmol/l); w pozostałych trzech badaniach 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l). W badaniu otwartym nie było różnicy w całkowitym czasie przeżycia między pacjentami leczonymi rekombinowaną ludzką erytropoetyną a produktami kontrolnymi. W czterech kontrolowanych placebo badaniach współczynnik ryzyka dla całkowitego czasu przeżycia wahał się w zakresie pomiędzy 1,25 i 2,47 na korzyść produktów kontrolnych. Badania te wykazały stałą, niewyjaśnioną, statystycznie znamienną nadmierną śmiertelność u pacjentów z niedokrwistością związaną z różnymi częstymi nowotworami, otrzymujących rekombinowaną ludzką erytropetynę, w porównaniu z produktami kontrolnymi. Całkowity czas przeżycia w badaniach nie mógł być zadowalająco wyjaśniony różnicami w częstości występowania zakrzepicy i powiązanych powikłań między pacjentami, którym podawano rekombinowaną ludzką erytropoetynę a pacjentami w grupie kontrolnej.

Przeprowadzono również analizę danych zebranych z poziomu pacjentów od ponad 13900 pacjentów z chorobą nowotworową (chemio-, radio-, chemioradioterapia lub brak terapii) uczestniczących w 53 kontrolowanych badaniach klinicznych różnych epoetyn. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia wykazała estymację punktową współczynnika ryzyka 1,06 na korzyść kontroli (95% CI: 1,00, 1,12; 53 badania i 13933 pacjentów), a dla pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących chemioterapię współczynnik ryzyka całkowitego czasu przeżycia wynosił 1,04 (95% CI: 0,97, 1,11; 38 badań i 10441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie

podwyższone względne ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę (patrz punkt 4.4).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą, 4038 niepoddawanych dializie pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i cukrzycą typu 2 oraz ze stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dl otrzymywało darbopoetynę alfa w celu osiągnięcia docelowego stężenia hemoglobiny 13 g/dl lub placebo (patrz punkt 4.4). W tym badaniu nie osiągnięto żadnego z pierwszorzędowych celów, którymi było wykazanie zmniejszenia ryzyka zgonów ze wszystkich przyczyn, chorobowości sercowo-naczyniowej lub schyłkowej choroby nerek (ESRD, ang. *End Stage Renal Disease*). Analiza pojedynczych składowych złożonych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (HR, ang. *Hazard Ratio*) (95% CI): zgon 1,05 (od 0,92 do 1,21), udar mózgu 1,92 (od 1,38 do 2,68), zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. *Congestive Heart Failure*) 0,89 (od 0,74 do 1,08), zawał serca (MI. ang. *Miocardial Infarction*) 0,96 (od 0,75 do 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia serca 0,84 (od 0,55 do 1,27), schyłkowa choroba nerek (ESRD) 1,02 (od 0,87 do 1,18).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność epoetyny alfa po podaniu podskórnym jest znacznie mniejsza niż po podaniu dożylnym: około 20%.

Eliminacja

Podanie dożylne

Pomiary stężenia epoetyny alfa po wielokrotnym podaniu dożylnym wykazały, że okres półtrwania wynosi około 4 godzin u zdrowych ochotników i jest nieco dłuższy u pacjentów z niewydolnością nerek - około 5 godzin. Okres półtrwania u dzieci wynosi około 6 godzin.

Podanie podskórne

Po wstrzyknięciu podskórnym stężenia epoetyny alfa w surowicy są znacznie mniejsze niż stężenia uzyskane po wstrzyknięciu dożylnym. Stężenia zwiększają się powoli i osiągają wartość maksymalną (C_{max}) po 12 do 18 godzin po podaniu dawki. (C_{max}) po podaniu podskórnym jest zawsze znacznie mniejsze od (C_{max}) po podaniu dożylnym (około 1/20 wartości).
Nie występuje kumulacja leku: stężenia pozostają takie same niezależnie od tego, czy były oznaczane 24 godziny po pierwszym wstrzyknięciu, czy 24 godziny po ostatnim wstrzyknięciu.
Ocena okresu półtrwania jest trudna w przypadku podania podskórnego i szacuje się, że wynosi około 24 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W niektórych nieklinicznych badaniach toksykologicznych prowadzonych na psach i szczurach (ale nie na małpach) leczenie epoetyną alfa wiązało się z subklinicznym włóknieniem szpiku kostnego (włóknienie szpiku kostnego jest znanym powikłaniem przewlekłej niewydolności nerek u ludzi i może być związane z wtórną nadczynnością przytarczyc lub nieznanymi czynnikami. Częstość włóknienia szpiku kostnego nie była zwiększona w badaniu obejmującym pacjentów poddawanych hemodializie, leczonych epoetyną alfa przez 3 lata w porównaniu z dopasowaną grupą kontrolną, złożoną z chorych dializowanych, nieleczonych epoetyną alfa).

W badaniach na zwierzętach wykazano, że epoetyna alfa podawana w dawkach tygodniowych przekraczających około 20 razy zalecaną dawkę tygodniową u ludzi, powodowała zmniejszenie masy ciała płodu, opóźnienie kostnienia i zwiększenie śmiertelności płodów. Zmiany te interpretuje się jako wtórne do zmniejszonego przyrostu masy ciała matki.

Epoetyna alfa nie powodowała żadnych zmian w badaniach mutagenności prowadzonych w hodowlach komórek bakterii i komórek ssaków oraz w teście mikrojąder prowadzonym *in vivo* u myszy.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań rakotwórczości. W literaturze istnieją sprzeczne doniesienia na temat potencjalnej istotnej roli erytropoetyn, jako czynników stymulujących proliferację guzów. Doniesienia te opierają się na wynikach badań *in vitro* prowadzonych na próbkach guzów ludzkich, ale ich znaczenie kliniczne jest niepewne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Disodu fosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Glicyna
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

W przypadku stosowania ambulatoryjnego pacjent może wyjąć produkt Binocrit z lodówki i przechowywać go w temperaturze do 25°C przez jeden ciągły okres do 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,8 ml roztworu w ampułko-strzykawkach (szkło typu I), z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony, z korkiem (guma z teflonową powierzchnią tłoczącą) zamknięte w blistrze.

Opakowanie zawiera 1 lub 6 ampułko-strzykawek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produktu Binocrit nie należy używać i należy go usunąć:
- jeśli płyn jest zabarwiony lub widoczne są pływające w nim cząstki;
- jeśli opakowanie utraciło szczelność;
- jeśli wiadomo lub istnieje przypuszczenie, że produkt został przypadkowo zamrożony lub
- jeśli doszło do uszkodzenia lodówki.

Ampułko-strzykawki są gotowe do użycia (patrz punkt 4.2). Nie wstrząsać ampułko-strzykawek. Ampułko-strzykawki mają wytłoczone pierścienie skalujące, umożliwiające częściowe użycie w razie potrzeby. Każdy pierścień skalujący odpowiada objętości 0,1 ml. Produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Należy pobierać tylko jedną dawkę produktu Binocrit ze strzykawki i usuwać niepotrzebny roztwór przed wstrzyknięciem.

Stosowanie ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę

Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega ukłuciu igłą. Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nadal naciskając tłok strzykawki wyjąć igłę z ciała pacjenta. Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po zwolnieniu tłoka.

Stosowanie ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

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

EU/1/07/410/013
EU/1/07/410/014
EU/1/07/410/041
EU/1/07/410/042

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Binocrit 9000 j.m./0,9 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 10 000 j.m. epoetyny alfa*, co odpowiada 84,0 mikrograma na ml

1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,9 ml zawiera 9000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 75,6 mikrograma epoetyny alfa. * wytwarzanej w linii komórek CHO (ang. *Chinese Hamster Ovary*) metodami rekombinacji DNA
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (płyn do wstrzykiwań)
Przezroczysty, bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie niedokrwistości objawowej związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i pediatrycznych:

- Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów pediatrycznych i dorosłych poddawanych hemodializie oraz pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej (patrz punkt 4.4).

- Leczenie ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego, której towarzyszą objawy kliniczne u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek, która nie wymaga jeszcze leczenia dializą (patrz punkt 4.4).

Leczenie niedokrwistości i zmniejszenie ilości przetoczeń krwi u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu guzów litych, chłoniaka złośliwego lub szpiczaka mnogiego oraz pacjentów, u których przetoczenie krwi może być konieczne ze względu na stan ogólny (np. stan układu krążenia, niedokrwistość na początku chemioterapii).

Produkt Binocrit może być stosowany w celu uzyskania większej ilości krwi autologicznej u pacjentów zakwalifikowanych do programu przetoczeń. Należy rozważyć jego zastosowanie w tym wskazaniu z uwagi na doniesienia o ryzyku epizodów zakrzepowo-zatorowych. Leczenie należy stosować jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina (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 Binocrit może być stosowany w celu zmniejszenia narażenia na przetoczenia krwi allogenicznej u dorosłych pacjentów bez niedoboru żelaza przed dużymi operacjami ortopedycznymi w trybie planowym, z dużym ryzykiem powikłań po przetoczeniu krwi. Zastosowanie leku należy ograniczyć do chorych z umiarkowaną niedokrwistością (np. Hb 10-13 g/dl lub 6,2-8,1 mmol/l), gdy brak możliwości dokonania przetoczenia krwi autologicznej oraz przy przewidywanej umiarkowanej utracie krwi od 900 do 1800 ml.

W postępowaniu okołooperacyjnym należy zawsze stosować zasady dobrej praktyki zarządzania produktami krwi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Binocrit należy rozpoczynać pod kontrolą lekarzy z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z powyższymi wskazaniami.

Dawkowanie

Leczenie niedokrwistości objawowej u pacjentów dorosłych i pediatrycznych z przewlekłą niewydolnością nerek:

U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek produkt leczniczy należy podawać dożylnie (patrz punkt 4.4).

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz współistniejących stanów medycznych. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego pacjenta przez lekarza.

Docelowe stężenie hemoglobiny wynosi od 10 do 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) u osób dorosłych oraz od 9,5 do 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l) u pacjentów pediatrycznych.

Należy unikać utrzymującego się stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli utrzymujące się stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę epoetyny alfa o 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną alfa w dawce o 25% mniejszej od poprzednio stosowanej.
Ze względu na różnice osobnicze czasami można obserwować stężenia hemoglobiny u poszczególnych pacjentów powyżej i poniżej pożądanego poziomu.

Należy ściśle monitorować pacjentów w celu zapewnienia, że stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka epoetyny alfa do uzyskania odpowiedniej kontroli niedokrwistości i objawów niedokrwistości.

Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy ocenić wielkość zapasów żelaza i, w razie konieczności, podawać suplementy żelaza. Ponadto przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa należy wykluczyć inne przyczyny niedokrwistości, takie jak niedobór witaminy B_{12} lub kwasu foliowego. Brak odpowiedzi na leczenie epoetyną alfa może wynikać z następujących przyczyn: niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B_{12}; zatrucie glinem; współistniejące zakażenia; procesy zapalne lub urazy; utajona utrata krwi; hemoliza oraz zwłóknienie szpiku kostnego o różnej etiologii.

Dorośli pacjenci poddawani hemodializie:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną. Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki, należy je przeprowadzić w etapach trwających co najmniej cztery tygodnie. Na każdym etapie zwiększenie lub zmniejszenie dawki podawanej 3 razy w tygodniu powinno wynosić 25 j.m./kg.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: 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 drogą dożylną.
Dostępne dane kliniczne sugerują, że pacjenci z bardzo małym początkowym stężeniem hemoglobiny (< 6 g/dl lub < 3,75 mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci z mniej zaawansowaną wyjściową niedokrwistością (Hb > 8 g/dl lub > 5 mmol/l).

Pacjenci pediatryczni poddawani hemodializie:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną. Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki, należy je przeprowadzać etapami, zmieniając dawkę podawaną 3 razy w tygodniu o 25 j.m./kg w odstępach co najmniej 4 tygodni, aż do uzyskania założonego celu terapeutycznego.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 9,5 i 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).
Zwykle dzieci o masie ciała poniżej 30 kg wymagają większych dawek podtrzymujących niż dzieci o masie ciała powyżej 30 kg i dorośli.

W badaniach klinicznych po 6 miesiącach leczenia obserwowano stosowanie następujących dawek podtrzymujących:

	Dawka (j.m./kg podawana 3x /tydzień)	
Masa ciała (kg)	Mediana	Zwykła dawka podtrzymująca
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Dostępne dane kliniczne sugerują, że pacjenci pediatryczni z bardzo małym początkowym stężeniem hemoglobiny (< 6,8 g/dl lub < 4,25 mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci z większym początkowym stężeniem hemoglobiny (> 6,8 g/dl lub > 4,25 mmol/l).

Dorośli pacjenci poddawani dializie otrzewnowej:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
Dawka początkowa 50 j.m./kg 2 razy na tydzień drogą dożylną.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 10 i 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Dawka podtrzymująca od 25 do 50 j.m./kg 2 razy na tydzień, podzielona na 2 równe wstrzyknięcia.

Pacjenci dorośli z niewydolnością nerek niewymagający jeszcze leczenia dializą:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
Dawka początkowa 50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną, następnie w razie konieczności zwiększanie dawkowania etapami o 25 j.m./kg (przy dawkowaniu 3 razy w tygodniu), aż do osiągnięcia zamierzonego celu terapeutycznego (należy to przeprowadzać w etapach co najmniej czterotygodniowych).

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 10 i 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Dawka podtrzymująca od 17 do 33 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną.
Dawkowanie maksymalne nie powinno przekraczać 200 j.m./kg 3 razy w tygodniu.

Pacjenci z niedokrwistością wywołaną chemioterapią:

Pacjentom z niedokrwistością (np. stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) epoetynę alfa należy podawać podskórnie. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz ogólnego obciążenia chorobą. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego pacjenta przez lekarza.

Ze względu na różnice osobnicze czasami można obserwować stężenia hemoglobiny u poszczególnych pacjentów powyżej i poniżej pożądanego poziomu. Wahania stężenia hemoglobiny

należy skorygować poprzez zmianę dawki, uwzględniając docelowy zakres stężenia hemoglobiny, wynoszący od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać długotrwałego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Niżej opisano wytyczne dotyczące odpowiedniego dostosowania dawki w sytuacji, gdy wartości hemoglobiny przekraczają 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Leczenie epoetyną alfa należy kontynuować przez miesiąc po zakończeniu chemioterapii.

Dawka początkowa wynosi 150 j.m./kg i jest podawana podskórnie 3 razy w tygodniu. Alternatywnie, epoetynę alfa można podać w dawce początkowej 450 j.m./kg podskórnie raz w tygodniu.

- Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o ≥ 40 000/µl względem wartości wyjściowych, należy utrzymać stosowanie dawki 150 j.m./kg 3 razy w tygodniu lub dawki 450 j.m./kg raz w tygodniu.
- Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się o mniej niż 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększy się o mniej niż 40 000/µl w stosunku do wartości wyjściowych, dawkę należy zwiększyć do 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu. Jeśli po kolejnych 4 tygodniach leczenia dawką 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu stężenie hemoglobiny zwiększy się o ≥ 1 g/dl (≥ 0,62 mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o ≥ 40 000 komórek/µl, należy utrzymać stosowanie dawki 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu. Jeśli jednak stężenie hemoglobiny zwiększy się o < 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększy się o < 40 000 komórek/µl względem wartości wyjściowych, wystąpienie odpowiedzi na podawanie epoetyny alfa jest mało prawdopodobne i leczenie należy przerwać.

Zalecany sposób dawkowania przedstawia poniższy schemat:

150 j.m./kg 3x/tydzień
lub 450 j.m./kg raz w tygodniu

przez 4 tygodnie

Zwiększenie liczby retikulocytów o ≥ 40 000/µl

lub zwiększenie Hb o ≥ 1 g/dl

Docelowe stężenie Hb
(≤ 12 g/dl)

Zwiększenie liczby retikulocytów o ≥ 40 000/µl
lub zwiększenie Hb o ≥ 1 g/dl

Zwiększenie liczby retikulocytów o
< 40 000/µl
i zwiększenie Hb o < 1 g/dl

300 j.m./kg
3x/tydzień
przez 4 tygodnie

Zwiększenie liczby retikulocytów o
< 40 000/µl
i zwiększenie Hb o < 1 g/dl

Przerwać leczenie

Należy ściśle monitorować pacjentów, by zapewnić, że stosuje się najmniejszą zatwierdzoną dawkę epoetyny alfa do uzyskania odpowiedniego opanowania objawów niedokrwistości.

Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny w zakresie 10 g/dl-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l):
Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę epoetyny alfa o około 25 do 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną alfa w dawce o 25% mniejszej od poprzedniej dawki.

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

Produkt Binocrit należy podawać dożylnie.

W okresie pobierania krwi produkt Binocrit należy podawać po zakończeniu procedury pobrania krwi.

Pacjenci z łagodną niedokrwistością (hematokryt 33-39%), wymagający przygotowania zapasu ≥ 4 jednostek krwi, powinni być leczeni produktem Binocrit w dawce 600 j.m./kg masy ciała 2 razy na tydzień przez 3 tygodnie przed zabiegiem chirurgicznym. Stosując ten schemat udało się pobrać ≥ 4 jednostki krwi od 81% pacjentów leczonych epoetyną alfa w porównaniu z 37% pacjentów, u

których stosowano placebo. Terapia epoetyną alfa zmniejszała ryzyko konieczności podania krwi homologicznej o 50% w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi epoetyny alfa.

Wszyscy pacjenci leczeni produktem Binocrit powinni otrzymywać odpowiednie dawki żelaza (np. 200 mg żelaza na dobę, doustnie) przez cały okres leczenia. Podawanie żelaza należy rozpocząć jak najwcześniej, nawet kilka tygodni przed początkiem programu transfuzji autologicznych, aby uzyskać duży zapas żelaza przed rozpoczęciem leczenia produktem Binocrit.

Pacjenci dorośli zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym:

Należy stosować podskórną drogę podania.

Zalecana dawka epoetyny alfa wynosi 600 j.m./kg, podawana co tydzień przez trzy tygodnie (dni -21, -14 i -7) przed operacją i w dniu operacji (dzień 0). Jeśli istnieją wskazania do skrócenia czasu przygotowania do operacji poniżej trzech tygodni, epoetynę alfa należy podawać w dawce 300 j.m./kg raz na dobę przez 10 kolejnych dni przed operacją, w dniu operacji i przez cztery dni po operacji. Jeśli w badaniach hematologicznych w okresie przedoperacyjnym stężenie hemoglobiny osiągnie wartość 15 g/dl (9,38 mmol/l) lub większą, podawanie epoetyny alfa należy przerwać i nie podawać kolejnych dawek.

Należy starannie sprawdzić, czy na początku leczenia u pacjentów nie występuje niedobór żelaza.

Wszyscy chorzy leczeni epoetyną alfa powinni otrzymywać w trakcie leczenia właściwą suplementację żelaza (np. doustna substytucja żelaza w dawce 200 mg Fe^{2+} na dobę). W celu uzyskania odpowiednich zapasów żelaza suplementację żelaza należy w miarę możliwości rozpocząć przed leczeniem epoetyną alfa.

Sposób podawania

Podobnie jak w przypadku innych produktów przeznaczonych do wstrzykiwań należy sprawdzić, czy roztwór nie zawiera stałych cząstek lub czy nie nastąpiła zmiana jego zabarwienia. Produkt Binocrit jest produktem sterylnym, ale nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Podawać wymaganą ilość. Produktu leczniczego nie wolno podawać w infuzji dożylnej ani mieszać z innymi produktami leczniczymi (inne informacje, patrz punkt 6.6).

Wstrzyknięcie dożylne: przez co najmniej jedną do pięciu minut, w zależności od dawki całkowitej. U chorych poddawanych hemodializie lek można podać w szybkim wstrzyknięciu (bolusie) w trakcie sesji dializoterapii przez odpowiedni port żylny w linii dializacyjnej. Alternatywnie, wstrzyknięcie można wykonać na koniec sesji dializoterapii przez dren igły wprowadzonej do przetoki, a następnie wstrzyknąć 10 ml izotonicznego roztworu soli fizjologicznej w celu przepłukania drenu i zapewnienia zadowalającego wstrzyknięcia leku do krwiobiegu.
Wolniejsze podanie jest preferowane u chorych, którzy reagują na leczenie wystąpieniem objawów grypopodobnych.

Wstrzyknięcie podskórne: zwykle podczas jednego wstrzyknięcia nie należy przekraczać maksymalnej objętości 1 ml. W przypadku większych objętości wstrzyknięcie należy wykonać w więcej niż jedno miejsce.
Wstrzyknięcia wykonuje się w kończyny lub przednią ścianę brzucha.

W sytuacjach, w których lekarz określa, że pacjent lub opiekun może bezpiecznie i skutecznie podawać produkt Binocrit podskórnie, należy zapewnić instrukcję dotyczącą prawidłowej dawki i sposobu podawania.

„Instrukcje samodzielnego wykonywania wstrzyknięcia” można znaleźć na końcu ulotki dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Produktu Binocrit ani innych produktów erytropoetyny nie należy podawać chorym, u których po leczeniu którąkolwiek erytropoetyną wystąpiła wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa (*Pure Red Cell Aplasia* – PRCA) (patrz punkt 4.4 - Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa).

- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.

- Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego, którzy nie mogą z różnych przyczyn otrzymywać właściwej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

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

Zastosowanie epoetyny alfa u chorych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym, którzy nie biorą udziału w programie autologicznej transfuzji krwi, jest przeciwwskazane u pacjentów z zaawansowaną chorobą tętnic wieńcowych, obwodowych, szyjnych lub mózgowych, w tym u chorych ze świeżym zawałem serca lub epizodem mózgowo-naczyniowym.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

U wszystkich pacjentów otrzymujących epoetynę alfa należy starannie monitorować ciśnienie tętnicze krwi i w razie konieczności podjąć leczenie w celu kontroli ciśnienia krwi. Epoetynę alfa należy stosować ostrożnie u chorych z nieleczonym, niewłaściwie leczonym lub słabo kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Konieczne może być dodanie lub zwiększenie dawek leków przeciwnadciśnieniowych. Leczenie epoetyną alfa należy przerwać w przypadku nadciśnienia tętniczego niepoddającego się kontroli.

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

U otrzymujących epoetynę alfa pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i nowotworem należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny do chwili osiągnięcia stabilnego poziomu, a następnie dokonywać pomiarów okresowych.

U wszystkich pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie hemoglobiny ze względu na potencjalnie zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i śmierci, jeśli pacjenci są leczeni przy stężeniach hemoglobiny powyżej stężenia docelowego dla danego wskazania do stosowania.

Podczas leczenia epoetyną alfa może wystąpić zależne od dawki umiarkowane zwiększenie liczby płytek krwi, utrzymujące się w prawidłowym zakresie. Zjawisko to zmniejsza się w trakcie dalszego leczenia. Ponadto zgłaszano trombocytozę powyżej prawidłowego zakresu. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi podczas pierwszych 8 tygodni leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa należy uwzględnić wszystkie inne przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, hemoliza, utrata krwi, niedobory witaminy B_{12} lub kwasu foliowego) i rozpocząć ich leczenie. W większości przypadków stężenie ferrytyny w surowicy zmniejsza się wraz ze zwiększeniem hematokrytu. W celu uzyskania optymalnej odpowiedzi na epoetynę alfa należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza w ustroju:
- u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi poniżej 100 ng/ml, zaleca się suplementację żelaza, np. 200-300 mg Fe^{2+}/dobę doustnie (100-200 mg Fe^{2+}/dobę u pacjentów pediatrycznych)
- u wszystkich pacjentów z nowotworami, u których wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się doustną suplementację żelaza w dawce 200-300 mg Fe^{2+}/dobę.

W przypadku podejmowania decyzji o zwiększeniu dawki epoetyny alfa u chorych z nowotworami należy również starannie rozważyć wszystkie powyższe dodatkowe czynniki niedokrwistości.

Bardzo rzadko u pacjentów leczonych epoetyną alfa obserwowano rozwój lub nasilenie porfirii. Epoetynę alfa należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z porfirią.

W celu poprawy możliwości identyfikacji czynników stymulujących erytropoezę (ang. *erythropoiesis-stimulating agents*, ESA) nazwę podawanego ESA należy wyraźnie zanotować (lub określić) w aktach pacjenta.

Przestawianie pacjentów z jednego leku z grupy ESA na inny należy wykonywać wyłącznie pod właściwym nadzorem.

Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa (PRCA)

PRCA zależna od przeciwciał była bardzo rzadko opisywana po leczeniu erytropoetyną podawaną podskórnie przez miesiące lub lata, głównie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Zgłaszano również przypadki u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem i rybawiryną podczas równoczesnego stosowania epoetyn. Produkt Binocrit nie jest dopuszczony do leczenia niedokrwistości związanej z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

U pacjentów, u których wystąpi nagły brak skuteczności leku, określany jako zmniejszenie stężenia hemoglobiny (o 1 do 2 g/dl lub 0,62 do 1,25 mmol/l na miesiąc) ze zwiększeniem liczby wymaganych przetoczeń, należy skontrolować liczbę retikulocytów i zbadać typowe przyczyny braku odpowiedzi na leczenie (np. niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B_{12}, zatrucie glinem, zakażenie lub zapalenie, utrata krwi i hemoliza).

Paradoksalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny i rozwój ciężkiej niedokrwistości powiązanej z małą liczbą retikulocytów powinny prowadzić do przerwania leczenia produktem Binocrit i oznaczenia przeciwciał przeciwko erytropoetynie. Należy również rozważyć wykonanie badania szpiku kostnego celem rozpoznania PRCA.

Nie należy rozpoczynać innego leczenia ESA ze względu na ryzyko reakcji krzyżowej.

Leczenie niedokrwistości objawowej u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży z przewlekłą niewydolnością nerek

Dane o immunogenności produktu Binocrit w przypadku podania podskórnego pacjentom zagrożonym PRCA zależną od przeciwciał (tzn. pacjentom z niedokrwistością pochodzenia nerkowego) są niewystarczające. Z tego powodu pacjentom z niedokrwistością pochodzenia nerkowego produkt leczniczy należy podawać dożylnie.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek szybkość przyrostu stężenia hemoglobiny powinna wynosić około 1 g/dl (0,62 mmol/l) na miesiąc i nie powinna przekraczać 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc w celu zminimalizowania ryzyka zwiększenia nadciśnienia tętniczego.

Stężenie hemoglobiny

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu, ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych lub naczyniowo-mózgowych, w tym udaru mózgu, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały znamiennych korzyści związanych z podawaniem epoetyny, gdy stężenie hemoglobiny wzrosło ponad poziom konieczny do kontrolowania objawów niedokrwistości i do uniknięcia przetaczania krwi.

U pacjentów poddawanych hemodializie wystąpiła zakrzepica przetoki, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub pacjentów z przetoką tętniczo-żylną z powikłaniami (np. stenozy, tętniaki itp.). U takich pacjentów zalecana jest wczesna rewizja przetoki i profilaktyka zakrzepicy, na przykład przez podanie kwasu acetylosalicylowego.

W pojedynczych przypadkach obserwowano hiperkaliemię, chociaż nie ustalono związku przyczynowego. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy monitorować stężenie elektrolitów w surowicy. W przypadku stwierdzenia zwiększonego lub rosnącego stężenia potasu w surowicy, oprócz właściwego leczenia hiperkaliemii należy rozważyć przerwanie stosowania epoetyny alfa do czasu wyrównania stężenia potasu w surowicy.

Często podczas hemodializy w trakcie leczenia epoetyną alfa konieczne jest zwiększenie dawki heparyny na skutek zwiększenia hematokrytu. Brak optymalnej heparynizacji może spowodować zablokowanie systemu dializacyjnego.

Z dotychczas dostępnych danych wynika, że wyrównanie niedokrwistości epoetyną alfa u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek niepoddawanych jeszcze dializie nie przyspiesza postępu niewydolności nerek.

Leczenie pacjentów z niedokrwistością wywołaną chemioterapią

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu, które stymulują głównie wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetynowe mogą ulegać ekspresji na powierzchniach komórek różnych guzów. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu zachodzi obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów. W kilku kontrolowanych badaniach nie wykazano, że epoetyny poprawiają całkowity czas przeżycia lub zmniejszają ryzyko progresji guza u pacjentów z niedokrwistością związaną z rakiem.

W kontrolowanych badaniach klinicznych zastosowanie epoetyny alfa i innych ESA wykazało:

- zmniejszoną kontrolę lokoregionalną u poddawanych radioterapii pacjentów z zaawansowanym rakiem głowy i szyi, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 14 g/dl (8,7 mmol/l),

- skrócony całkowity czas przeżycia i zwiększony odsetek zgonów związanych z progresją choroby po 4 miesiącach u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi otrzymujących chemioterapię, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),

- zwiększone ryzyko zgonu w przypadku podawania ESA w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą złośliwą, którzy nie otrzymują ani chemioterapii, ani nie są poddawani radioterapii. Czynniki stymulujące erytropoezę nie są zalecane do stosowania w tej grupie pacjentów.

W związku z powyższym, w niektórych sytuacjach klinicznych transfuzje krwi powinny być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzję o podawaniu rekombinowanej erytropoetyny należy podejmować w oparciu o ocenę stosunku korzyści i ryzyka z udziałem danego pacjenta, uwzględniając również specyficzny kontekst kliniczny. Czynniki, które należy uwzględnić w tej ocenie, powinny obejmować rodzaj nowotworu i jego stadium; stopień niedokrwistości; przewidywaną długość życia; środowisko, w którym pacjent jest leczony oraz preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).
Podczas oceny zasadności leczenia epoetyną alfa pacjentów z nowotworem otrzymujących chemioterapię (pacjenci, którzy mogą wymagać przetoczenia krwi) należy uwzględnić trwające 2 do 3 tygodni opóźnienie między podaniem epoetyny alfa a pojawieniem się erytrocytów indukowanych podaniem erytropoetyny.

Ponieważ u pacjentów z nowotworem otrzymujących środki stymulujące erytropoezę obserwowano zwiększoną częstość zaburzeń zakrzepowych (patrz punkt 4.8), należy starannie rozważyć stosunek tego ryzyka względem korzyści wynikających z leczenia (epoetyną alfa). Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z nowotworem i zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych, takich jak pacjenci z otyłością i pacjenci z zaburzeniami zakrzepowymi w wywiadzie (np. zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną). Badanie naukowe (badanie BEST) z udziałem kobiet z rakiem piersi z przerzutami miało za zadanie ustalenie, czy leczenie epoetyną alfa wykraczające poza wyrównanie

niedokrwistości może poprawić wyniki leczenia. W tym badaniu częstość zakończonych zgonem zaburzeń zakrzepowo-zatorowych była większa u pacjentek otrzymujących epoetynę alfa niż u pacjentek otrzymujących placebo (patrz punkt 5.1).

Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego w programie autologicznego przetoczenia krwi

Należy przestrzegać wszystkich specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z procedurami przedoperacyjnych autologicznych przetoczeń krwi, szczególnie z rutynowymi procedurami uzupełniania objętości krwi.

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym należy ustalić przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa przyczynę niedokrwistości i, jeśli to możliwe, wdrożyć odpowiednie leczenie. W tej populacji może występować ryzyko zaburzeń zakrzepowych i należy starannie rozważyć tę możliwość wobec korzyści wynikających z leczenia w tej grupie pacjentów.

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym powinni otrzymywać odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową, ponieważ u chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym mogą wystąpić zaburzenia zakrzepowe i naczyniowe, zwłaszcza u osób z istniejącą chorobą sercowo-naczyniową. Ponadto należy podjąć szczególne środki ostrożności u pacjentów ze skłonnością do rozwoju zakrzepicy żył głębokich. Również u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l) nie można wykluczyć, że leczenie epoetyną alfa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych/naczyniowych w okresie pooperacyjnym. Z tego względu leku nie należy stosować u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

Substancje pomocnicze

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułko-strzykawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów, że leczenie epoetyną alfa zmienia metabolizm innych produktów leczniczych. Jednak ze względu na wiązanie cyklosporyny z erytrocytami istnieje możliwość wystąpienia interakcji substancji. Jeśli epoetyna alfa podawana jest jednocześnie z cyklosporyną, należy kontrolować stężenie cyklosporyny we krwi i skorygować jej dawkę w razie zwiększenia hematokrytu.

Brak dowodów na interakcję między epoetyną alfa i czynnikiem stymulującym powstawanie granulocytów (G-CSF) lub czynnikiem stymulującym powstawanie granulocytów i makrofagów (GM-CSF) w odniesieniu do różnicowania hematologicznego lub proliferacji komórek guza uzyskanych drogą biopsji, ocenianych w badaniach *in vitro*.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania epoetyny alfa u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).
W rezultacie:

- U pacjentek z przewlekłą niewydolnością nerek produkt Binocrit należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalna korzyść przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.
- Nie zaleca się stosowania epoetyny alfa u kobiet w ciąży zakwalifikowanych do programu autologicznego przetoczenia krwi.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy egzogenna epoetyna alfa przenika do mleka ludzkiego.

Epoetynę alfa należy stosować z zachowaniem ostrożności u kobiet karmiących piersią. Należy podjąć decyzję, czy kontynuować/przerwać karmienie piersią lub czy kontynuować/przerwać podawanie epoetyny alfa, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia epoetyną alfa dla matki.

Nie zaleca się stosowania epoetyny alfa u kobiet karmiących piersią zakwalifikowanych do programu autologicznego przetoczenia krwi.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Binocrit nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U pacjentów z nowotworem i u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek najczęściej występującym działaniem niepożądanym podczas leczenia epoetyną alfa jest zależne od dawki podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego krwi. Należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi, szczególnie na początku leczenia (patrz punkt 4.4). Inne częste działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych epoetyny alfa to zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, drgawki, biegunka, nudności, ból głowy, objawy grypopodobne, gorączka, wysypka i wymioty. Objawy grypopodobne, obejmujące bóle głowy, bóle stawów, bóle mięśni i gorączkę, mogą wystąpić zwłaszcza na początku leczenia. Ich częstość może być różna w zależności od wskazania (patrz tabela niżej).

Ciężkie działania niepożądane obejmują zakrzepicę żylną i tętniczą oraz zatorowość (w tym przypadki śmiertelne), takie jak zakrzepica żył głębokich, zatory płucne, zakrzepica tętnicza (w tym zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego), zakrzepica naczyń siatkówki i zakrzepica przetoki (w tym sprzęt do dializ). Ponadto w badaniach klinicznych epoetyny alfa zgłaszano występowanie zdarzeń naczyniowo-mózgowych (w tym zawał mózgu i krwotok mózgowy) i przemijających napadów niedokrwiennych.

Zgłaszano występowanie tętniaków.

Obserwowano reakcje nadwrażliwości, obejmujące przypadki wysypki, pokrzywki, reakcję anafilaktyczną i obrzęk naczynioruchowy.

Podczas leczenia epoetyną alfa pacjentów z uprzednio prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi występował również przełom nadciśnieniowy z encefalopatią i drgawkami, wymagający natychmiastowej interwencji lekarskiej i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

Bardzo rzadko (w <1/10 000 przypadkach na pacjentorok) zgłaszano występowanie zależnej od przeciwciał aplazji czystoczerwonokrwinkowej po miesiącach lub latach leczenia epoetyną alfa (patrz punkt 4.4).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania epoetyny alfa oceniano u 142 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i u 765 pacjentów z nowotworem, uczestniczących w kontrolowanych placebo rejestracyjnych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą. Działania niepożądane zgłaszane

przez ≥ 0,2% leczonych epoetyną alfa pacjentów w tych badaniach, w dodatkowych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu są wymienione niżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Częstości określono jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działanie niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Nadpłytkowość (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zależna od przeciwciał aplazja czystoczerwonokrwinkowa[1] Nadpłytkowość (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Reakcja anafilaktyczna Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy (pacjenci z nowotworami)
	Często	Drgawki (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Ból głowy (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Udar mózgu
	Niezbyt często	Krwotok mózgowy[2] Drgawki (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zdarzenie naczyniowo-mózgowe[2] Encefalopatia nadciśnieniowa Przemijające napady niedokrwienne
Zaburzenia oka	Częstość nieznana	Zakrzepica naczyń siatkówki
Zaburzenia serca	Częstość nieznana	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zakrzepica żył głębokich[2] (pacjenci z nowotworami) 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] (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zatorowość płucna[2] (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Biegunka (pacjenci z nowotworami) 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	Ból stawów (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Ból stawów (pacjenci z nowotworami)
	Niezbyt często	Ból mięśni (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Ból 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 z nowotworami) Objawy grypopodobne (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Objawy grypopodobne (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Brak skuteczności substancji Obrzęk obwodowy Gorączka (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Częstość nieznana	Obecność przeciwciał przeciw erytropoetynie[1]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zakrzepice przetoki, w tym sprzętu do dializ (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)

[1]Częstość nie może być określona na podstawie badań klinicznych
[2] W tym przypadki zakończone zgonem.

Opis wybranych działań niepożądanych

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) może być powiązane ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu (patrz punkt 4.4).

U pacjentów poddawanych hemodializie wystąpiła zakrzepica przetoki, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub pacjentów z przetoką tętniczo-żylną z powikłaniami (np. stenozy, tętniaki itp.) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z nowotworami

U pacjentów z nowotworem, otrzymujących czynniki stymulujące erytropoezę, w tym epoetynę alfa, zgłaszano zwiększoną częstość zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz punkt 4.4).

Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym z wyjściowym stężeniem hemoglobiny w zakresie od 10 do 13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), częstość zakrzepowych zdarzeń naczyniowych (w większości zakrzepicy żył głębokich DVT) w łącznej populacji pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych wydawała się podobna w grupach otrzymujących różne dawki epoetyny alfa i grupie otrzymującej placebo, chociaż doświadczenie kliniczne jest ograniczone.

Ponadto u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (8,1 mmol/l) nie można wykluczyć, że leczenie epoetyną alfa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem naczyniowych zdarzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym.

4.9 Przedawkowanie

Indeks terapeutyczny epoetyny alfa jest bardzo szeroki. Przedawkowanie epoetyny alfa może spowodować skutki, które są nasileniem działań farmakologicznych tego hormonu. W przypadku wystąpienia nadmiernie dużych stężeń hemoglobiny lub wartości hematokrytu można wykonać flebotomię (krwioupust). W razie konieczności należy zapewnić dodatkowe leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne produkty stosowane w niedokrwistości, kod ATC: B03XA01

Binocrit jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Mechanizm działania

Erytropoetyna jest glikoproteiną, która jako czynnik stymulujący mitozę i hormon różnicujący stymuluje tworzenie erytrocytów z erytroidalnych komórek prekursorowych (komórek macierzystych).

Masa cząsteczkowa erytropoetyny wynosi 32 000 do 40 000 daltonów. Frakcja białkowa cząsteczki stanowi około 58% i składa się z 165 aminokwasów. Cztery łańcuchy węglowodanowe są połączone z cząsteczką białka przez trzy wiązania N-glikozydowe i jedno wiązanie O-glikozydowe. Epoetyna alfa uzyskana metodą inżynierii genetycznej jest glikozylowana i identyczna pod względem składu aminokwasowego i węglowodanowego z endogenną erytropoetyną ludzką, która została wyizolowana z moczu pacjentów z niedokrwistością.

Produkt Binocrit ma najwyższą czystość możliwą do uzyskania zgodnie z aktualną wiedzą. W szczególności w substancji czynnej w stężeniach stosowanych u ludzi nie są wykrywalne żadne pozostałości linii komórkowej używanej w procesie produkcji.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Skuteczność biologiczna epoetyny alfa została wykazana w różnych modelach zwierzęcych *in vivo* (szczury zdrowe i z niedokrwistością, myszy z policytemią). Po podaniu epoetyny alfa zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów oraz szybkość włączania ^{59}Fe.

W badaniach *in vitro* (hodowla komórek śledziony myszy) stwierdzono zwiększone wbudowywanie ^{3}H-tymidyny w jądrzaste komórki erytroidalne w śledzionie (ang. erythroid nucleated spleen cells) po inkubacji z epoetyną alfa.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przy użyciu hodowli komórek ludzkiego szpiku kostnego udało się wykazać, że epoetyna alfa stymuluje swoiście erytropoezę i nie wpływa na leukopoezę. Nie udało się wykryć działania cytotoksycznego epoetyny alfa na komórki szpiku kostnego.

Do trzech badań klinicznych kontrolowanych placebo włączono 721 pacjentów z nowotworami, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny: 389 pacjentów z nowotworami krwi (221 ze szpiczakiem mnogim, 144 z chłoniakiem złośliwym nieziarniczym i 24 z innymi nowotworami krwi) oraz 332 pacjentów z guzami litymi (piersi-172, narządu rodnego-64, płuc-23, gruczołu krokowego-22, przewodu pokarmowego-21 i innymi rodzajami guzów-30). Do dwóch dużych badań otwartych włączono 2697 pacjentów z nowotworem, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny, w tym 1895 z guzami litymi (piersi-683, płuc-260, narządu rodnego-174, przewodu pokarmowego-300 i innymi rodzajami guzów-478) oraz 802 pacjentów z nowotworami krwi.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 375 pacjentów z niedokrwistością z różnymi nowotworami z wyjątkiem nowotworów szpiku, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny, wykazano istotne zmniejszenie następstw związanych z niedokrwistością (np. uczucia zmęczenia, zmniejszenia energii i spadku aktywności) mierzonych za pomocą następujących narzędzi i skal: ogólna skala *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia* (FACT-An), skala oceny zmęczenia FACT-An i skala *Cancer Linear Analogue Scale* (CLAS). Dwa inne, mniejsze, randomizowane badania kliniczne kontrolowane placebo nie wykazały istotnej poprawy parametrów jakości życia ocenianej przy użyciu odpowiednio skali EORTC-QLQ-C30 lub skali CLAS.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który stymuluje głównie wytwarzanie erytrocytów. Receptory erytropoetynowe mogą ulegać ekspresji na powierzchni komórek różnych guzów.

Czas przeżycia i progresja guza były badane w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów, z czego cztery były kontrolowanymi placebo badaniami z podwójnie ślepą próbą , a jedno było badaniem otwartym. W badaniach brali udział pacjenci leczeni chemioterapią (dwa badania) lub wykorzystano populacje pacjentów, u których nie jest wskazane stosowanie czynników stymulujących erytropoezę: niedokrwistość u pacjentów z nowotworem nieleczonych chemioterapią oraz pacjenci z nowotworem w obrębie głowy i szyi poddawani radioterapii. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl (8,1 mmol/l); w pozostałych trzech badaniach 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l). W badaniu otwartym nie było różnicy w całkowitym czasie przeżycia między pacjentami leczonymi rekombinowaną ludzką erytropoetyną a produktami kontrolnymi. W czterech kontrolowanych placebo badaniach współczynnik ryzyka dla całkowitego czasu przeżycia wahał się w zakresie pomiędzy 1,25 i 2,47 na korzyść produktów kontrolnych. Badania te wykazały stałą, niewyjaśnioną, statystycznie znamienną nadmierną śmiertelność u pacjentów z niedokrwistością związaną z różnymi częstymi nowotworami, otrzymujących rekombinowaną ludzką erytropetynę, w porównaniu z produktami kontrolnymi. Całkowity czas przeżycia w badaniach nie mógł być zadowalająco wyjaśniony różnicami w częstości występowania zakrzepicy i powiązanych powikłań między pacjentami, którym podawano rekombinowaną ludzką erytropoetynę a pacjentami w grupie kontrolnej.

Przeprowadzono również analizę danych zebranych z poziomu pacjentów od ponad 13900 pacjentów z chorobą nowotworową (chemio-, radio-, chemioradioterapia lub brak terapii) uczestniczących w 53 kontrolowanych badaniach klinicznych różnych epoetyn. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia wykazała estymację punktową współczynnika ryzyka 1,06 na korzyść kontroli (95% CI: 1,00, 1,12; 53 badania i 13933 pacjentów), a dla pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących chemioterapię współczynnik ryzyka całkowitego czasu przeżycia wynosił 1,04 (95% CI: 0,97, 1,11; 38 badań i 10441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie

podwyższone względne ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę (patrz punkt 4.4).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą, 4038 niepoddawanych dializie pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i cukrzycą typu 2 oraz ze stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dl otrzymywało darbopoetynę alfa w celu osiągnięcia docelowego stężenia hemoglobiny 13 g/dl lub placebo (patrz punkt 4.4). W tym badaniu nie osiągnięto żadnego z pierwszorzędowych celów, którymi było wykazanie zmniejszenia ryzyka zgonów ze wszystkich przyczyn, chorobowości sercowo-naczyniowej lub schyłkowej choroby nerek (ESRD, ang. *End Stage Renal Disease*). Analiza pojedynczych składowych złożonych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (HR, ang. *Hazard Ratio*) (95% CI): zgon 1,05 (od 0,92 do 1,21), udar mózgu 1,92 (od 1,38 do 2,68), zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. *Congestive Heart Failure*) 0,89 (od 0,74 do 1,08), zawał serca (MI. ang. *Miocardial Infarction*) 0,96 (od 0,75 do 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia serca 0,84 (od 0,55 do 1,27), schyłkowa choroba nerek (ESRD) 1,02 (od 0,87 do 1,18).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność epoetyny alfa po podaniu podskórnym jest znacznie mniejsza niż po podaniu dożylnym: około 20%.

Eliminacja

Podanie dożylne

Pomiary stężenia epoetyny alfa po wielokrotnym podaniu dożylnym wykazały, że okres półtrwania wynosi około 4 godzin u zdrowych ochotników i jest nieco dłuższy u pacjentów z niewydolnością nerek - około 5 godzin. Okres półtrwania u dzieci wynosi około 6 godzin.

Podanie podskórne

Po wstrzyknięciu podskórnym stężenia epoetyny alfa w surowicy są znacznie mniejsze niż stężenia uzyskane po wstrzyknięciu dożylnym. Stężenia zwiększają się powoli i osiągają wartość maksymalną (C_{max}) po 12 do 18 godzin po podaniu dawki. (C_{max}) po podaniu podskórnym jest zawsze znacznie mniejsze od (C_{max}) po podaniu dożylnym (około 1/20 wartości).
Nie występuje kumulacja leku: stężenia pozostają takie same niezależnie od tego, czy były oznaczane 24 godziny po pierwszym wstrzyknięciu, czy 24 godziny po ostatnim wstrzyknięciu.
Ocena okresu półtrwania jest trudna w przypadku podania podskórnego i szacuje się, że wynosi około 24 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W niektórych nieklinicznych badaniach toksykologicznych prowadzonych na psach i szczurach (ale nie na małpach) leczenie epoetyną alfa wiązało się z subklinicznym włóknieniem szpiku kostnego (włóknienie szpiku kostnego jest znanym powikłaniem przewlekłej niewydolności nerek u ludzi i może być związane z wtórną nadczynnością przytarczyc lub nieznanymi czynnikami. Częstość włóknienia szpiku kostnego nie była zwiększona w badaniu obejmującym pacjentów poddawanych hemodializie, leczonych epoetyną alfa przez 3 lata w porównaniu z dopasowaną grupą kontrolną, złożoną z chorych dializowanych, nieleczonych epoetyną alfa).

W badaniach na zwierzętach wykazano, że epoetyna alfa podawana w dawkach tygodniowych przekraczających około 20 razy zalecaną dawkę tygodniową u ludzi, powodowała zmniejszenie masy ciała płodu, opóźnienie kostnienia i zwiększenie śmiertelności płodów. Zmiany te interpretuje się jako wtórne do zmniejszonego przyrostu masy ciała matki.

Epoetyna alfa nie powodowała żadnych zmian w badaniach mutagenności prowadzonych w hodowlach komórek bakterii i komórek ssaków oraz w teście mikrojąder prowadzonym *in vivo* u myszy.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań rakotwórczości. W literaturze istnieją sprzeczne doniesienia na temat potencjalnej istotnej roli erytropoetyn, jako czynników stymulujących proliferację guzów. Doniesienia te opierają się na wynikach badań *in vitro* prowadzonych na próbkach guzów ludzkich, ale ich znaczenie kliniczne jest niepewne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Disodu fosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Glicyna
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

W przypadku stosowania ambulatoryjnego pacjent może wyjąć produkt Binocrit z lodówki i przechowywać go w temperaturze do 25°C przez jeden ciągły okres do 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,9 ml roztworu w ampułko-strzykawkach (szkło typu I), z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony, z korkiem (guma z teflonową powierzchnią tłoczącą) zamknięte w blistrze.

Opakowanie zawiera 1 lub 6 ampułko-strzykawek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produktu Binocrit nie należy używać i należy go usunąć:
- jeśli płyn jest zabarwiony lub widoczne są pływające w nim cząstki;
- jeśli opakowanie utraciło szczelność;
- jeśli wiadomo lub istnieje przypuszczenie, że produkt został przypadkowo zamrożony lub
- jeśli doszło do uszkodzenia lodówki.

Ampułko-strzykawki są gotowe do użycia (patrz punkt 4.2). Nie wstrząsać ampułko-strzykawek. Ampułko-strzykawki mają wytłoczone pierścienie skalujące, umożliwiające częściowe użycie w razie potrzeby. Każdy pierścień skalujący odpowiada objętości 0,1 ml. Produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Należy pobierać tylko jedną dawkę produktu Binocrit ze strzykawki i usuwać niepotrzebny roztwór przed wstrzyknięciem.

Stosowanie ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę

Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega ukłuciu igłą. Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nadal naciskając tłok strzykawki wyjąć igłę z ciała pacjenta. Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po zwolnieniu tłoka.

Stosowanie ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

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

EU/1/07/410/019
EU/1/07/410/020
EU/1/07/410/043
EU/1/07/410/044

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Binocrit 10 000 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 10 000 j.m. epoetyny alfa*, co odpowiada 84,0 mikrograma na ml

1 ampułko-strzykawka o pojemności 1 ml zawiera 10 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 84,0 mikrograma epoetyny alfa. * wytwarzanej w linii komórek CHO (ang. *Chinese Hamster Ovary*) metodami rekombinacji DNA
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (płyn do wstrzykiwań)
Przezroczysty, bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie niedokrwistości objawowej związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i pediatrycznych:

- Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów pediatrycznych i dorosłych poddawanych hemodializie oraz pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej (patrz punkt 4.4).

- Leczenie ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego, której towarzyszą objawy kliniczne u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek, która nie wymaga jeszcze leczenia dializą (patrz punkt 4.4).

Leczenie niedokrwistości i zmniejszenie ilości przetoczeń krwi u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu guzów litych, chłoniaka złośliwego lub szpiczaka mnogiego oraz pacjentów, u których przetoczenie krwi może być konieczne ze względu na stan ogólny (np. stan układu krążenia, niedokrwistość na początku chemioterapii).

Produkt Binocrit może być stosowany w celu uzyskania większej ilości krwi autologicznej u pacjentów zakwalifikowanych do programu przetoczeń. Należy rozważyć jego zastosowanie w tym wskazaniu z uwagi na doniesienia o ryzyku epizodów zakrzepowo-zatorowych. Leczenie należy stosować jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina (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 Binocrit może być stosowany w celu zmniejszenia narażenia na przetoczenia krwi allogenicznej u dorosłych pacjentów bez niedoboru żelaza przed dużymi operacjami ortopedycznymi w trybie planowym, z dużym ryzykiem powikłań po przetoczeniu krwi. Zastosowanie leku należy ograniczyć do chorych z umiarkowaną niedokrwistością (np. Hb 10-13 g/dl lub 6,2-8,1 mmol/l), gdy brak możliwości dokonania przetoczenia krwi autologicznej oraz przy przewidywanej umiarkowanej utracie krwi od 900 do 1800 ml.

W postępowaniu okołooperacyjnym należy zawsze stosować zasady dobrej praktyki zarządzania produktami krwi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Binocrit należy rozpoczynać pod kontrolą lekarzy z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z powyższymi wskazaniami.

Dawkowanie

Leczenie niedokrwistości objawowej u pacjentów dorosłych i pediatrycznych z przewlekłą niewydolnością nerek:

U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek produkt leczniczy należy podawać dożylnie (patrz punkt 4.4).

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz współistniejących stanów medycznych. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego pacjenta przez lekarza.

Docelowe stężenie hemoglobiny wynosi od 10 do 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) u osób dorosłych oraz od 9,5 do 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l) u pacjentów pediatrycznych.

Należy unikać utrzymującego się stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli utrzymujące się stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę epoetyny alfa o 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną alfa w dawce o 25% mniejszej od poprzednio stosowanej.
Ze względu na różnice osobnicze czasami można obserwować stężenia hemoglobiny u poszczególnych pacjentów powyżej i poniżej pożądanego poziomu.

Należy ściśle monitorować pacjentów w celu zapewnienia, że stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka epoetyny alfa do uzyskania odpowiedniej kontroli niedokrwistości i objawów niedokrwistości.

Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy ocenić wielkość zapasów żelaza i, w razie konieczności, podawać suplementy żelaza. Ponadto przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa należy wykluczyć inne przyczyny niedokrwistości, takie jak niedobór witaminy B_{12} lub kwasu foliowego. Brak odpowiedzi na leczenie epoetyną alfa może wynikać z następujących przyczyn: niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B_{12}; zatrucie glinem; współistniejące zakażenia; procesy zapalne lub urazy; utajona utrata krwi; hemoliza oraz zwłóknienie szpiku kostnego o różnej etiologii.

Dorośli pacjenci poddawani hemodializie:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną. Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki, należy je przeprowadzić w etapach trwających co najmniej cztery tygodnie. Na każdym etapie zwiększenie lub zmniejszenie dawki podawanej 3 razy w tygodniu powinno wynosić 25 j.m./kg.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: 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 drogą dożylną.
Dostępne dane kliniczne sugerują, że pacjenci z bardzo małym początkowym stężeniem hemoglobiny (< 6 g/dl lub < 3,75 mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci z mniej zaawansowaną wyjściową niedokrwistością (Hb > 8 g/dl lub > 5 mmol/l).

Pacjenci pediatryczni poddawani hemodializie:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną. Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki, należy je przeprowadzać etapami, zmieniając dawkę podawaną 3 razy w tygodniu o 25 j.m./kg w odstępach co najmniej 4 tygodni, aż do uzyskania założonego celu terapeutycznego.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 9,5 i 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).
Zwykle dzieci o masie ciała poniżej 30 kg wymagają większych dawek podtrzymujących niż dzieci o masie ciała powyżej 30 kg i dorośli.

W badaniach klinicznych po 6 miesiącach leczenia obserwowano stosowanie następujących dawek podtrzymujących:

	Dawka (j.m./kg podawana 3x /tydzień)	
Masa ciała (kg)	Mediana	Zwykła dawka podtrzymująca
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Dostępne dane kliniczne sugerują, że pacjenci pediatryczni z bardzo małym początkowym stężeniem hemoglobiny (< 6,8 g/dl lub < 4,25 mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci z większym początkowym stężeniem hemoglobiny (> 6,8 g/dl lub > 4,25 mmol/l).

Dorośli pacjenci poddawani dializie otrzewnowej:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
Dawka początkowa 50 j.m./kg 2 razy na tydzień drogą dożylną.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 10 i 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Dawka podtrzymująca od 25 do 50 j.m./kg 2 razy na tydzień, podzielona na 2 równe wstrzyknięcia.

Pacjenci dorośli z niewydolnością nerek niewymagający jeszcze leczenia dializą:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
Dawka początkowa 50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną, następnie w razie konieczności zwiększanie dawkowania etapami o 25 j.m./kg (przy dawkowaniu 3 razy w tygodniu), aż do osiągnięcia zamierzonego celu terapeutycznego (należy to przeprowadzać w etapach co najmniej czterotygodniowych).

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 10 i 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Dawka podtrzymująca od 17 do 33 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną.
Dawkowanie maksymalne nie powinno przekraczać 200 j.m./kg 3 razy w tygodniu.

Pacjenci z niedokrwistością wywołaną chemioterapią:

Pacjentom z niedokrwistością (np. stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) epoetynę alfa należy podawać podskórnie. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz ogólnego obciążenia chorobą. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego pacjenta przez lekarza.

Ze względu na różnice osobnicze czasami można obserwować stężenia hemoglobiny u poszczególnych pacjentów powyżej i poniżej pożądanego poziomu. Wahania stężenia hemoglobiny

należy skorygować poprzez zmianę dawki, uwzględniając docelowy zakres stężenia hemoglobiny, wynoszący od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać długotrwałego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Niżej opisano wytyczne dotyczące odpowiedniego dostosowania dawki w sytuacji, gdy wartości hemoglobiny przekraczają 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Leczenie epoetyną alfa należy kontynuować przez miesiąc po zakończeniu chemioterapii.

Dawka początkowa wynosi 150 j.m./kg i jest podawana podskórnie 3 razy w tygodniu. Alternatywnie, epoetynę alfa można podać w dawce początkowej 450 j.m./kg podskórnie raz w tygodniu.

- Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o ≥ 40 000/µl względem wartości wyjściowych, należy utrzymać stosowanie dawki 150 j.m./kg 3 razy w tygodniu lub dawki 450 j.m./kg raz w tygodniu.
- Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się o mniej niż 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększy się o mniej niż 40 000/µl w stosunku do wartości wyjściowych, dawkę należy zwiększyć do 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu. Jeśli po kolejnych 4 tygodniach leczenia dawką 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu stężenie hemoglobiny zwiększy się o ≥ 1 g/dl (≥ 0,62 mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o ≥ 40 000 komórek/µl, należy utrzymać stosowanie dawki 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu. Jeśli jednak stężenie hemoglobiny zwiększy się o < 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększy się o < 40 000 komórek/µl względem wartości wyjściowych, wystąpienie odpowiedzi na podawanie epoetyny alfa jest mało prawdopodobne i leczenie należy przerwać.

Zalecany sposób dawkowania przedstawia poniższy schemat:

150 j.m./kg 3x/tydzień
lub 450 j.m./kg raz w tygodniu

przez 4 tygodnie

Zwiększenie liczby retikulocytów o ≥ 40 000/µl

lub zwiększenie Hb o ≥ 1 g/dl

Docelowe stężenie Hb
(≤ 12 g/dl)

Zwiększenie liczby retikulocytów o ≥ 40 000/µl
lub zwiększenie Hb o ≥ 1 g/dl

Zwiększenie liczby retikulocytów o
< 40 000/µl
i zwiększenie Hb o < 1 g/dl

300 j.m./kg
3x/tydzień
przez 4 tygodnie

Zwiększenie liczby retikulocytów o
< 40 000/µl
i zwiększenie Hb o < 1 g/dl

Przerwać leczenie

Należy ściśle monitorować pacjentów, by zapewnić, że stosuje się najmniejszą zatwierdzoną dawkę epoetyny alfa do uzyskania odpowiedniego opanowania objawów niedokrwistości.

Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny w zakresie 10 g/dl-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l):
Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę epoetyny alfa o około 25 do 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną alfa w dawce o 25% mniejszej od poprzedniej dawki.

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

Produkt Binocrit należy podawać dożylnie.

W okresie pobierania krwi produkt Binocrit należy podawać po zakończeniu procedury pobrania krwi.

Pacjenci z łagodną niedokrwistością (hematokryt 33-39%), wymagający przygotowania zapasu ≥ 4 jednostek krwi, powinni być leczeni produktem Binocrit w dawce 600 j.m./kg masy ciała 2 razy na tydzień przez 3 tygodnie przed zabiegiem chirurgicznym. Stosując ten schemat udało się pobrać ≥ 4 jednostki krwi od 81% pacjentów leczonych epoetyną alfa w porównaniu z 37% pacjentów, u

których stosowano placebo. Terapia epoetyną alfa zmniejszała ryzyko konieczności podania krwi homologicznej o 50% w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi epoetyny alfa.

Wszyscy pacjenci leczeni produktem Binocrit powinni otrzymywać odpowiednie dawki żelaza (np. 200 mg żelaza na dobę, doustnie) przez cały okres leczenia. Podawanie żelaza należy rozpocząć jak najwcześniej, nawet kilka tygodni przed początkiem programu transfuzji autologicznych, aby uzyskać duży zapas żelaza przed rozpoczęciem leczenia produktem Binocrit.

Pacjenci dorośli zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym:

Należy stosować podskórną drogę podania.

Zalecana dawka epoetyny alfa wynosi 600 j.m./kg, podawana co tydzień przez trzy tygodnie (dni -21, -14 i -7) przed operacją i w dniu operacji (dzień 0). Jeśli istnieją wskazania do skrócenia czasu przygotowania do operacji poniżej trzech tygodni, epoetynę alfa należy podawać w dawce 300 j.m./kg raz na dobę przez 10 kolejnych dni przed operacją, w dniu operacji i przez cztery dni po operacji. Jeśli w badaniach hematologicznych w okresie przedoperacyjnym stężenie hemoglobiny osiągnie wartość 15 g/dl (9,38 mmol/l) lub większą, podawanie epoetyny alfa należy przerwać i nie podawać kolejnych dawek.

Należy starannie sprawdzić, czy na początku leczenia u pacjentów nie występuje niedobór żelaza.

Wszyscy chorzy leczeni epoetyną alfa powinni otrzymywać w trakcie leczenia właściwą suplementację żelaza (np. doustna substytucja żelaza w dawce 200 mg Fe^{2+} na dobę). W celu uzyskania odpowiednich zapasów żelaza suplementację żelaza należy w miarę możliwości rozpocząć przed leczeniem epoetyną alfa.

Sposób podawania

Podobnie jak w przypadku innych produktów przeznaczonych do wstrzykiwań należy sprawdzić, czy roztwór nie zawiera stałych cząstek lub czy nie nastąpiła zmiana jego zabarwienia. Produkt Binocrit jest produktem sterylnym, ale nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Podawać wymaganą ilość. Produktu leczniczego nie wolno podawać w infuzji dożylnej ani mieszać z innymi produktami leczniczymi (inne informacje, patrz punkt 6.6).

Wstrzyknięcie dożylne: przez co najmniej jedną do pięciu minut, w zależności od dawki całkowitej. U chorych poddawanych hemodializie lek można podać w szybkim wstrzyknięciu (bolusie) w trakcie sesji dializoterapii przez odpowiedni port żylny w linii dializacyjnej. Alternatywnie, wstrzyknięcie można wykonać na koniec sesji dializoterapii przez dren igły wprowadzonej do przetoki, a następnie wstrzyknąć 10 ml izotonicznego roztworu soli fizjologicznej w celu przepłukania drenu i zapewnienia zadowalającego wstrzyknięcia leku do krwiobiegu.
Wolniejsze podanie jest preferowane u chorych, którzy reagują na leczenie wystąpieniem objawów grypopodobnych.

Wstrzyknięcie podskórne: zwykle podczas jednego wstrzyknięcia nie należy przekraczać maksymalnej objętości 1 ml. W przypadku większych objętości wstrzyknięcie należy wykonać w więcej niż jedno miejsce.
Wstrzyknięcia wykonuje się w kończyny lub przednią ścianę brzucha.

W sytuacjach, w których lekarz określa, że pacjent lub opiekun może bezpiecznie i skutecznie podawać produkt Binocrit podskórnie, należy zapewnić instrukcję dotyczącą prawidłowej dawki i sposobu podawania.

„Instrukcje samodzielnego wykonywania wstrzyknięcia” można znaleźć na końcu ulotki dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Produktu Binocrit ani innych produktów erytropoetyny nie należy podawać chorym, u których po leczeniu którąkolwiek erytropoetyną wystąpiła wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa (*Pure Red Cell Aplasia* – PRCA) (patrz punkt 4.4 - Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa).

- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.

- Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego, którzy nie mogą z różnych przyczyn otrzymywać właściwej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

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

Zastosowanie epoetyny alfa u chorych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym, którzy nie biorą udziału w programie autologicznej transfuzji krwi, jest przeciwwskazane u pacjentów z zaawansowaną chorobą tętnic wieńcowych, obwodowych, szyjnych lub mózgowych, w tym u chorych ze świeżym zawałem serca lub epizodem mózgowo-naczyniowym.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

U wszystkich pacjentów otrzymujących epoetynę alfa należy starannie monitorować ciśnienie tętnicze krwi i w razie konieczności podjąć leczenie w celu kontroli ciśnienia krwi. Epoetynę alfa należy stosować ostrożnie u chorych z nieleczonym, niewłaściwie leczonym lub słabo kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Konieczne może być dodanie lub zwiększenie dawek leków przeciwnadciśnieniowych. Leczenie epoetyną alfa należy przerwać w przypadku nadciśnienia tętniczego niepoddającego się kontroli.

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

U otrzymujących epoetynę alfa pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i nowotworem należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny do chwili osiągnięcia stabilnego poziomu, a następnie dokonywać pomiarów okresowych.

U wszystkich pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie hemoglobiny ze względu na potencjalnie zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i śmierci, jeśli pacjenci są leczeni przy stężeniach hemoglobiny powyżej stężenia docelowego dla danego wskazania do stosowania.

Podczas leczenia epoetyną alfa może wystąpić zależne od dawki umiarkowane zwiększenie liczby płytek krwi, utrzymujące się w prawidłowym zakresie. Zjawisko to zmniejsza się w trakcie dalszego leczenia. Ponadto zgłaszano trombocytozę powyżej prawidłowego zakresu. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi podczas pierwszych 8 tygodni leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa należy uwzględnić wszystkie inne przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, hemoliza, utrata krwi, niedobory witaminy B_{12} lub kwasu foliowego) i rozpocząć ich leczenie. W większości przypadków stężenie ferrytyny w surowicy zmniejsza się wraz ze zwiększeniem hematokrytu. W celu uzyskania optymalnej odpowiedzi na epoetynę alfa należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza w ustroju:
- u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi poniżej 100 ng/ml, zaleca się suplementację żelaza, np. 200-300 mg Fe^{2+}/dobę doustnie (100-200 mg Fe^{2+}/dobę u pacjentów pediatrycznych)
- u wszystkich pacjentów z nowotworami, u których wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się doustną suplementację żelaza w dawce 200-300 mg Fe^{2+}/dobę.

W przypadku podejmowania decyzji o zwiększeniu dawki epoetyny alfa u chorych z nowotworami należy również starannie rozważyć wszystkie powyższe dodatkowe czynniki niedokrwistości.

Bardzo rzadko u pacjentów leczonych epoetyną alfa obserwowano rozwój lub nasilenie porfirii. Epoetynę alfa należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z porfirią.

W celu poprawy możliwości identyfikacji czynników stymulujących erytropoezę (ang. *erythropoiesis-stimulating agents*, ESA) nazwę podawanego ESA należy wyraźnie zanotować (lub określić) w aktach pacjenta.

Przestawianie pacjentów z jednego leku z grupy ESA na inny należy wykonywać wyłącznie pod właściwym nadzorem.

Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa (PRCA)

PRCA zależna od przeciwciał była bardzo rzadko opisywana po leczeniu erytropoetyną podawaną podskórnie przez miesiące lub lata, głównie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Zgłaszano również przypadki u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem i rybawiryną podczas równoczesnego stosowania epoetyn. Produkt Binocrit nie jest dopuszczony do leczenia niedokrwistości związanej z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

U pacjentów, u których wystąpi nagły brak skuteczności leku, określany jako zmniejszenie stężenia hemoglobiny (o 1 do 2 g/dl lub 0,62 do 1,25 mmol/l na miesiąc) ze zwiększeniem liczby wymaganych przetoczeń, należy skontrolować liczbę retikulocytów i zbadać typowe przyczyny braku odpowiedzi na leczenie (np. niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B_{12}, zatrucie glinem, zakażenie lub zapalenie, utrata krwi i hemoliza).

Paradoksalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny i rozwój ciężkiej niedokrwistości powiązanej z małą liczbą retikulocytów powinny prowadzić do przerwania leczenia produktem Binocrit i oznaczenia przeciwciał przeciwko erytropoetynie. Należy również rozważyć wykonanie badania szpiku kostnego celem rozpoznania PRCA.

Nie należy rozpoczynać innego leczenia ESA ze względu na ryzyko reakcji krzyżowej.

Leczenie niedokrwistości objawowej u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży z przewlekłą niewydolnością nerek

Dane o immunogenności produktu Binocrit w przypadku podania podskórnego pacjentom zagrożonym PRCA zależną od przeciwciał (tzn. pacjentom z niedokrwistością pochodzenia nerkowego) są niewystarczające. Z tego powodu pacjentom z niedokrwistością pochodzenia nerkowego produkt leczniczy należy podawać dożylnie.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek szybkość przyrostu stężenia hemoglobiny powinna wynosić około 1 g/dl (0,62 mmol/l) na miesiąc i nie powinna przekraczać 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc w celu zminimalizowania ryzyka zwiększenia nadciśnienia tętniczego.

Stężenie hemoglobiny

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu, ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych lub naczyniowo-mózgowych, w tym udaru mózgu, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały znamiennych korzyści związanych z podawaniem epoetyny, gdy stężenie hemoglobiny wzrosło ponad poziom konieczny do kontrolowania objawów niedokrwistości i do uniknięcia przetaczania krwi.

U pacjentów poddawanych hemodializie wystąpiła zakrzepica przetoki, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub pacjentów z przetoką tętniczo-żylną z powikłaniami (np. stenozy, tętniaki itp.). U takich pacjentów zalecana jest wczesna rewizja przetoki i profilaktyka zakrzepicy, na przykład przez podanie kwasu acetylosalicylowego.

W pojedynczych przypadkach obserwowano hiperkaliemię, chociaż nie ustalono związku przyczynowego. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy monitorować stężenie elektrolitów w surowicy. W przypadku stwierdzenia zwiększonego lub rosnącego stężenia potasu w surowicy, oprócz właściwego leczenia hiperkaliemii należy rozważyć przerwanie stosowania epoetyny alfa do czasu wyrównania stężenia potasu w surowicy.

Często podczas hemodializy w trakcie leczenia epoetyną alfa konieczne jest zwiększenie dawki heparyny na skutek zwiększenia hematokrytu. Brak optymalnej heparynizacji może spowodować zablokowanie systemu dializacyjnego.

Z dotychczas dostępnych danych wynika, że wyrównanie niedokrwistości epoetyną alfa u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek niepoddawanych jeszcze dializie nie przyspiesza postępu niewydolności nerek.

Leczenie pacjentów z niedokrwistością wywołaną chemioterapią

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu, które stymulują głównie wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetynowe mogą ulegać ekspresji na powierzchniach komórek różnych guzów. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu zachodzi obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów. W kilku kontrolowanych badaniach nie wykazano, że epoetyny poprawiają całkowity czas przeżycia lub zmniejszają ryzyko progresji guza u pacjentów z niedokrwistością związaną z rakiem.

W kontrolowanych badaniach klinicznych zastosowanie epoetyny alfa i innych ESA wykazało:

- zmniejszoną kontrolę lokoregionalną u poddawanych radioterapii pacjentów z zaawansowanym rakiem głowy i szyi, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 14 g/dl (8,7 mmol/l),

- skrócony całkowity czas przeżycia i zwiększony odsetek zgonów związanych z progresją choroby po 4 miesiącach u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi otrzymujących chemioterapię, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),

- zwiększone ryzyko zgonu w przypadku podawania ESA w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą złośliwą, którzy nie otrzymują ani chemioterapii, ani nie są poddawani radioterapii. Czynniki stymulujące erytropoezę nie są zalecane do stosowania w tej grupie pacjentów.

W związku z powyższym, w niektórych sytuacjach klinicznych transfuzje krwi powinny być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzję o podawaniu rekombinowanej erytropoetyny należy podejmować w oparciu o ocenę stosunku korzyści i ryzyka z udziałem danego pacjenta, uwzględniając również specyficzny kontekst kliniczny. Czynniki, które należy uwzględnić w tej ocenie, powinny obejmować rodzaj nowotworu i jego stadium; stopień niedokrwistości; przewidywaną długość życia; środowisko, w którym pacjent jest leczony oraz preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).
Podczas oceny zasadności leczenia epoetyną alfa pacjentów z nowotworem otrzymujących chemioterapię (pacjenci, którzy mogą wymagać przetoczenia krwi) należy uwzględnić trwające 2 do 3 tygodni opóźnienie między podaniem epoetyny alfa a pojawieniem się erytrocytów indukowanych podaniem erytropoetyny.

Ponieważ u pacjentów z nowotworem otrzymujących środki stymulujące erytropoezę obserwowano zwiększoną częstość zaburzeń zakrzepowych (patrz punkt 4.8), należy starannie rozważyć stosunek tego ryzyka względem korzyści wynikających z leczenia (epoetyną alfa). Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z nowotworem i zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych, takich jak pacjenci z otyłością i pacjenci z zaburzeniami zakrzepowymi w wywiadzie (np. zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną). Badanie naukowe (badanie BEST) z udziałem kobiet z rakiem piersi z przerzutami miało za zadanie ustalenie, czy leczenie epoetyną alfa wykraczające poza wyrównanie

niedokrwistości może poprawić wyniki leczenia. W tym badaniu częstość zakończonych zgonem zaburzeń zakrzepowo-zatorowych była większa u pacjentek otrzymujących epoetynę alfa niż u pacjentek otrzymujących placebo (patrz punkt 5.1).

Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego w programie autologicznego przetoczenia krwi

Należy przestrzegać wszystkich specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z procedurami przedoperacyjnych autologicznych przetoczeń krwi, szczególnie z rutynowymi procedurami uzupełniania objętości krwi.

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym należy ustalić przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa przyczynę niedokrwistości i, jeśli to możliwe, wdrożyć odpowiednie leczenie. W tej populacji może występować ryzyko zaburzeń zakrzepowych i należy starannie rozważyć tę możliwość wobec korzyści wynikających z leczenia w tej grupie pacjentów.

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym powinni otrzymywać odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową, ponieważ u chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym mogą wystąpić zaburzenia zakrzepowe i naczyniowe, zwłaszcza u osób z istniejącą chorobą sercowo-naczyniową. Ponadto należy podjąć szczególne środki ostrożności u pacjentów ze skłonnością do rozwoju zakrzepicy żył głębokich. Również u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l) nie można wykluczyć, że leczenie epoetyną alfa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych/naczyniowych w okresie pooperacyjnym. Z tego względu leku nie należy stosować u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

Substancje pomocnicze

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułko-strzykawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów, że leczenie epoetyną alfa zmienia metabolizm innych produktów leczniczych. Jednak ze względu na wiązanie cyklosporyny z erytrocytami istnieje możliwość wystąpienia interakcji substancji. Jeśli epoetyna alfa podawana jest jednocześnie z cyklosporyną, należy kontrolować stężenie cyklosporyny we krwi i skorygować jej dawkę w razie zwiększenia hematokrytu.

Brak dowodów na interakcję między epoetyną alfa i czynnikiem stymulującym powstawanie granulocytów (G-CSF) lub czynnikiem stymulującym powstawanie granulocytów i makrofagów (GM-CSF) w odniesieniu do różnicowania hematologicznego lub proliferacji komórek guza uzyskanych drogą biopsji, ocenianych w badaniach *in vitro*.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania epoetyny alfa u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).
W rezultacie:

- U pacjentek z przewlekłą niewydolnością nerek produkt Binocrit należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalna korzyść przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.
- Nie zaleca się stosowania epoetyny alfa u kobiet w ciąży zakwalifikowanych do programu autologicznego przetoczenia krwi.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy egzogenna epoetyna alfa przenika do mleka ludzkiego.

Epoetynę alfa należy stosować z zachowaniem ostrożności u kobiet karmiących piersią. Należy podjąć decyzję, czy kontynuować/przerwać karmienie piersią lub czy kontynuować/przerwać podawanie epoetyny alfa, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia epoetyną alfa dla matki.

Nie zaleca się stosowania epoetyny alfa u kobiet karmiących piersią zakwalifikowanych do programu autologicznego przetoczenia krwi.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Binocrit nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U pacjentów z nowotworem i u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek najczęściej występującym działaniem niepożądanym podczas leczenia epoetyną alfa jest zależne od dawki podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego krwi. Należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi, szczególnie na początku leczenia (patrz punkt 4.4). Inne częste działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych epoetyny alfa to zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, drgawki, biegunka, nudności, ból głowy, objawy grypopodobne, gorączka, wysypka i wymioty. Objawy grypopodobne, obejmujące bóle głowy, bóle stawów, bóle mięśni i gorączkę, mogą wystąpić zwłaszcza na początku leczenia. Ich częstość może być różna w zależności od wskazania (patrz tabela niżej).

Ciężkie działania niepożądane obejmują zakrzepicę żylną i tętniczą oraz zatorowość (w tym przypadki śmiertelne), takie jak zakrzepica żył głębokich, zatory płucne, zakrzepica tętnicza (w tym zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego), zakrzepica naczyń siatkówki i zakrzepica przetoki (w tym sprzęt do dializ). Ponadto w badaniach klinicznych epoetyny alfa zgłaszano występowanie zdarzeń naczyniowo-mózgowych (w tym zawał mózgu i krwotok mózgowy) i przemijających napadów niedokrwiennych.

Zgłaszano występowanie tętniaków.

Obserwowano reakcje nadwrażliwości, obejmujące przypadki wysypki, pokrzywki, reakcję anafilaktyczną i obrzęk naczynioruchowy.

Podczas leczenia epoetyną alfa pacjentów z uprzednio prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi występował również przełom nadciśnieniowy z encefalopatią i drgawkami, wymagający natychmiastowej interwencji lekarskiej i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

Bardzo rzadko (w <1/10 000 przypadkach na pacjentorok) zgłaszano występowanie zależnej od przeciwciał aplazji czystoczerwonokrwinkowej po miesiącach lub latach leczenia epoetyną alfa (patrz punkt 4.4).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania epoetyny alfa oceniano u 142 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i u 765 pacjentów z nowotworem, uczestniczących w kontrolowanych placebo rejestracyjnych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą. Działania niepożądane zgłaszane

przez ≥ 0,2% leczonych epoetyną alfa pacjentów w tych badaniach, w dodatkowych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu są wymienione niżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Częstości określono jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działanie niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Nadpłytkowość (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zależna od przeciwciał aplazja czystoczerwonokrwinkowa[1] Nadpłytkowość (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Reakcja anafilaktyczna Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy (pacjenci z nowotworami)
	Często	Drgawki (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Ból głowy (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Udar mózgu
	Niezbyt często	Krwotok mózgowy[2] Drgawki (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zdarzenie naczyniowo-mózgowe[2] Encefalopatia nadciśnieniowa Przemijające napady niedokrwienne
Zaburzenia oka	Częstość nieznana	Zakrzepica naczyń siatkówki
Zaburzenia serca	Częstość nieznana	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zakrzepica żył głębokich[2] (pacjenci z nowotworami) 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] (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zatorowość płucna[2] (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Biegunka (pacjenci z nowotworami) 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	Ból stawów (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Ból stawów (pacjenci z nowotworami)
	Niezbyt często	Ból mięśni (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Ból 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 z nowotworami) Objawy grypopodobne (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Objawy grypopodobne (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Brak skuteczności substancji Obrzęk obwodowy Gorączka (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Częstość nieznana	Obecność przeciwciał przeciw erytropoetynie[1]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zakrzepice przetoki, w tym sprzętu do dializ (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)

[1]Częstość nie może być określona na podstawie badań klinicznych
[2] W tym przypadki zakończone zgonem.

Opis wybranych działań niepożądanych

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) może być powiązane ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu (patrz punkt 4.4).

U pacjentów poddawanych hemodializie wystąpiła zakrzepica przetoki, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub pacjentów z przetoką tętniczo-żylną z powikłaniami (np. stenozy, tętniaki itp.) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z nowotworami

U pacjentów z nowotworem, otrzymujących czynniki stymulujące erytropoezę, w tym epoetynę alfa, zgłaszano zwiększoną częstość zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz punkt 4.4).

Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym z wyjściowym stężeniem hemoglobiny w zakresie od 10 do 13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), częstość zakrzepowych zdarzeń naczyniowych (w większości zakrzepicy żył głębokich DVT) w łącznej populacji pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych wydawała się podobna w grupach otrzymujących różne dawki epoetyny alfa i grupie otrzymującej placebo, chociaż doświadczenie kliniczne jest ograniczone.

Ponadto u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (8,1 mmol/l) nie można wykluczyć, że leczenie epoetyną alfa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem naczyniowych zdarzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym.

4.9 Przedawkowanie

Indeks terapeutyczny epoetyny alfa jest bardzo szeroki. Przedawkowanie epoetyny alfa może spowodować skutki, które są nasileniem działań farmakologicznych tego hormonu. W przypadku wystąpienia nadmiernie dużych stężeń hemoglobiny lub wartości hematokrytu można wykonać flebotomię (krwioupust). W razie konieczności należy zapewnić dodatkowe leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne produkty stosowane w niedokrwistości, kod ATC: B03XA01

Binocrit jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Mechanizm działania

Erytropoetyna jest glikoproteiną, która jako czynnik stymulujący mitozę i hormon różnicujący stymuluje tworzenie erytrocytów z erytroidalnych komórek prekursorowych (komórek macierzystych).

Masa cząsteczkowa erytropoetyny wynosi 32 000 do 40 000 daltonów. Frakcja białkowa cząsteczki stanowi około 58% i składa się z 165 aminokwasów. Cztery łańcuchy węglowodanowe są połączone z cząsteczką białka przez trzy wiązania N-glikozydowe i jedno wiązanie O-glikozydowe. Epoetyna alfa uzyskana metodą inżynierii genetycznej jest glikozylowana i identyczna pod względem składu aminokwasowego i węglowodanowego z endogenną erytropoetyną ludzką, która została wyizolowana z moczu pacjentów z niedokrwistością.

Produkt Binocrit ma najwyższą czystość możliwą do uzyskania zgodnie z aktualną wiedzą. W szczególności w substancji czynnej w stężeniach stosowanych u ludzi nie są wykrywalne żadne pozostałości linii komórkowej używanej w procesie produkcji.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Skuteczność biologiczna epoetyny alfa została wykazana w różnych modelach zwierzęcych *in vivo* (szczury zdrowe i z niedokrwistością, myszy z policytemią). Po podaniu epoetyny alfa zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów oraz szybkość włączania ^{59}Fe.

W badaniach *in vitro* (hodowla komórek śledziony myszy) stwierdzono zwiększone wbudowywanie ^{3}H-tymidyny w jądrzaste komórki erytroidalne w śledzionie (ang. erythroid nucleated spleen cells) po inkubacji z epoetyną alfa.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przy użyciu hodowli komórek ludzkiego szpiku kostnego udało się wykazać, że epoetyna alfa stymuluje swoiście erytropoezę i nie wpływa na leukopoezę. Nie udało się wykryć działania cytotoksycznego epoetyny alfa na komórki szpiku kostnego.

Do trzech badań klinicznych kontrolowanych placebo włączono 721 pacjentów z nowotworami, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny: 389 pacjentów z nowotworami krwi (221 ze szpiczakiem mnogim, 144 z chłoniakiem złośliwym nieziarniczym i 24 z innymi nowotworami krwi) oraz 332 pacjentów z guzami litymi (piersi-172, narządu rodnego-64, płuc-23, gruczołu krokowego-22, przewodu pokarmowego-21 i innymi rodzajami guzów-30). Do dwóch dużych badań otwartych włączono 2697 pacjentów z nowotworem, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny, w tym 1895 z guzami litymi (piersi-683, płuc-260, narządu rodnego-174, przewodu pokarmowego-300 i innymi rodzajami guzów-478) oraz 802 pacjentów z nowotworami krwi.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 375 pacjentów z niedokrwistością z różnymi nowotworami z wyjątkiem nowotworów szpiku, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny, wykazano istotne zmniejszenie następstw związanych z niedokrwistością (np. uczucia zmęczenia, zmniejszenia energii i spadku aktywności) mierzonych za pomocą następujących narzędzi i skal: ogólna skala *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia* (FACT-An), skala oceny zmęczenia FACT-An i skala *Cancer Linear Analogue Scale* (CLAS). Dwa inne, mniejsze, randomizowane badania kliniczne kontrolowane placebo nie wykazały istotnej poprawy parametrów jakości życia ocenianej przy użyciu odpowiednio skali EORTC-QLQ-C30 lub skali CLAS.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który stymuluje głównie wytwarzanie erytrocytów. Receptory erytropoetynowe mogą ulegać ekspresji na powierzchni komórek różnych guzów.

Czas przeżycia i progresja guza były badane w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów, z czego cztery były kontrolowanymi placebo badaniami z podwójnie ślepą próbą , a jedno było badaniem otwartym. W badaniach brali udział pacjenci leczeni chemioterapią (dwa badania) lub wykorzystano populacje pacjentów, u których nie jest wskazane stosowanie czynników stymulujących erytropoezę: niedokrwistość u pacjentów z nowotworem nieleczonych chemioterapią oraz pacjenci z nowotworem w obrębie głowy i szyi poddawani radioterapii. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl (8,1 mmol/l); w pozostałych trzech badaniach 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l). W badaniu otwartym nie było różnicy w całkowitym czasie przeżycia między pacjentami leczonymi rekombinowaną ludzką erytropoetyną a produktami kontrolnymi. W czterech kontrolowanych placebo badaniach współczynnik ryzyka dla całkowitego czasu przeżycia wahał się w zakresie pomiędzy 1,25 i 2,47 na korzyść produktów kontrolnych. Badania te wykazały stałą, niewyjaśnioną, statystycznie znamienną nadmierną śmiertelność u pacjentów z niedokrwistością związaną z różnymi częstymi nowotworami, otrzymujących rekombinowaną ludzką erytropetynę, w porównaniu z produktami kontrolnymi. Całkowity czas przeżycia w badaniach nie mógł być zadowalająco wyjaśniony różnicami w częstości występowania zakrzepicy i powiązanych powikłań między pacjentami, którym podawano rekombinowaną ludzką erytropoetynę a pacjentami w grupie kontrolnej.

Przeprowadzono również analizę danych zebranych z poziomu pacjentów od ponad 13900 pacjentów z chorobą nowotworową (chemio-, radio-, chemioradioterapia lub brak terapii) uczestniczących w 53 kontrolowanych badaniach klinicznych różnych epoetyn. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia wykazała estymację punktową współczynnika ryzyka 1,06 na korzyść kontroli (95% CI: 1,00, 1,12; 53 badania i 13933 pacjentów), a dla pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących chemioterapię współczynnik ryzyka całkowitego czasu przeżycia wynosił 1,04 (95% CI: 0,97, 1,11; 38 badań i 10441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie

podwyższone względne ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę (patrz punkt 4.4).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą, 4038 niepoddawanych dializie pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i cukrzycą typu 2 oraz ze stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dl otrzymywało darbopoetynę alfa w celu osiągnięcia docelowego stężenia hemoglobiny 13 g/dl lub placebo (patrz punkt 4.4). W tym badaniu nie osiągnięto żadnego z pierwszorzędowych celów, którymi było wykazanie zmniejszenia ryzyka zgonów ze wszystkich przyczyn, chorobowości sercowo-naczyniowej lub schyłkowej choroby nerek (ESRD, ang. *End Stage Renal Disease*). Analiza pojedynczych składowych złożonych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (HR, ang. *Hazard Ratio*) (95% CI): zgon 1,05 (od 0,92 do 1,21), udar mózgu 1,92 (od 1,38 do 2,68), zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. *Congestive Heart Failure*) 0,89 (od 0,74 do 1,08), zawał serca (MI. ang. *Miocardial Infarction*) 0,96 (od 0,75 do 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia serca 0,84 (od 0,55 do 1,27), schyłkowa choroba nerek (ESRD) 1,02 (od 0,87 do 1,18).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność epoetyny alfa po podaniu podskórnym jest znacznie mniejsza niż po podaniu dożylnym: około 20%.

Eliminacja

Podanie dożylne

Pomiary stężenia epoetyny alfa po wielokrotnym podaniu dożylnym wykazały, że okres półtrwania wynosi około 4 godzin u zdrowych ochotników i jest nieco dłuższy u pacjentów z niewydolnością nerek - około 5 godzin. Okres półtrwania u dzieci wynosi około 6 godzin.

Podanie podskórne

Po wstrzyknięciu podskórnym stężenia epoetyny alfa w surowicy są znacznie mniejsze niż stężenia uzyskane po wstrzyknięciu dożylnym. Stężenia zwiększają się powoli i osiągają wartość maksymalną (C_{max}) po 12 do 18 godzin po podaniu dawki. (C_{max}) po podaniu podskórnym jest zawsze znacznie mniejsze od (C_{max}) po podaniu dożylnym (około 1/20 wartości).
Nie występuje kumulacja leku: stężenia pozostają takie same niezależnie od tego, czy były oznaczane 24 godziny po pierwszym wstrzyknięciu, czy 24 godziny po ostatnim wstrzyknięciu.
Ocena okresu półtrwania jest trudna w przypadku podania podskórnego i szacuje się, że wynosi około 24 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W niektórych nieklinicznych badaniach toksykologicznych prowadzonych na psach i szczurach (ale nie na małpach) leczenie epoetyną alfa wiązało się z subklinicznym włóknieniem szpiku kostnego (włóknienie szpiku kostnego jest znanym powikłaniem przewlekłej niewydolności nerek u ludzi i może być związane z wtórną nadczynnością przytarczyc lub nieznanymi czynnikami. Częstość włóknienia szpiku kostnego nie była zwiększona w badaniu obejmującym pacjentów poddawanych hemodializie, leczonych epoetyną alfa przez 3 lata w porównaniu z dopasowaną grupą kontrolną, złożoną z chorych dializowanych, nieleczonych epoetyną alfa).

W badaniach na zwierzętach wykazano, że epoetyna alfa podawana w dawkach tygodniowych przekraczających około 20 razy zalecaną dawkę tygodniową u ludzi, powodowała zmniejszenie masy ciała płodu, opóźnienie kostnienia i zwiększenie śmiertelności płodów. Zmiany te interpretuje się jako wtórne do zmniejszonego przyrostu masy ciała matki.

Epoetyna alfa nie powodowała żadnych zmian w badaniach mutagenności prowadzonych w hodowlach komórek bakterii i komórek ssaków oraz w teście mikrojąder prowadzonym *in vivo* u myszy.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań rakotwórczości. W literaturze istnieją sprzeczne doniesienia na temat potencjalnej istotnej roli erytropoetyn, jako czynników stymulujących proliferację guzów. Doniesienia te opierają się na wynikach badań *in vitro* prowadzonych na próbkach guzów ludzkich, ale ich znaczenie kliniczne jest niepewne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Disodu fosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Glicyna
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

W przypadku stosowania ambulatoryjnego pacjent może wyjąć produkt Binocrit z lodówki i przechowywać go w temperaturze do 25°C przez jeden ciągły okres do 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 ml roztworu w ampułko-strzykawkach (szkło typu I), z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony, z korkiem (guma z teflonową powierzchnią tłoczącą) zamknięte w blistrze.

Opakowanie zawiera 1 lub 6 ampułko-strzykawek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produktu Binocrit nie należy używać i należy go usunąć:
- jeśli płyn jest zabarwiony lub widoczne są pływające w nim cząstki;
- jeśli opakowanie utraciło szczelność;
- jeśli wiadomo lub istnieje przypuszczenie, że produkt został przypadkowo zamrożony lub
- jeśli doszło do uszkodzenia lodówki.

Ampułko-strzykawki są gotowe do użycia (patrz punkt 4.2). Nie wstrząsać ampułko-strzykawek. Ampułko-strzykawki mają wytłoczone pierścienie skalujące, umożliwiające częściowe użycie w razie potrzeby. Każdy pierścień skalujący odpowiada objętości 0,1 ml. Produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Należy pobierać tylko jedną dawkę produktu Binocrit ze strzykawki i usuwać niepotrzebny roztwór przed wstrzyknięciem.

Stosowanie ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę

Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega ukłuciu igłą. Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nadal naciskając tłok strzykawki wyjąć igłę z ciała pacjenta. Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po zwolnieniu tłoka.

Stosowanie ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

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

EU/1/07/410/021
EU/1/07/410/022
EU/1/07/410/047
EU/1/07/410/048

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Binocrit 20 000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 40 000 j.m. epoetyny alfa*, co odpowiada 336,0 mikrogramom na ml

1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml zawiera 20 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 168,0 mikrograma epoetyny alfa. * wytwarzanej w linii komórek CHO (ang. *Chinese Hamster Ovary*) metodami rekombinacji DNA
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (płyn do wstrzykiwań)
Przezroczysty, bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie niedokrwistości objawowej związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i pediatrycznych:

- Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów pediatrycznych i dorosłych poddawanych hemodializie oraz pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej (patrz punkt 4.4).

- Leczenie ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego, której towarzyszą objawy kliniczne u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek, która nie wymaga jeszcze leczenia dializą (patrz punkt 4.4).

Leczenie niedokrwistości i zmniejszenie ilości przetoczeń krwi u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu guzów litych, chłoniaka złośliwego lub szpiczaka mnogiego oraz pacjentów, u których przetoczenie krwi może być konieczne ze względu na stan ogólny (np. stan układu krążenia, niedokrwistość na początku chemioterapii).

Produkt Binocrit może być stosowany w celu uzyskania większej ilości krwi autologicznej u pacjentów zakwalifikowanych do programu przetoczeń. Należy rozważyć jego zastosowanie w tym wskazaniu z uwagi na doniesienia o ryzyku epizodów zakrzepowo-zatorowych. Leczenie należy stosować jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina (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 Binocrit może być stosowany w celu zmniejszenia narażenia na przetoczenia krwi allogenicznej u dorosłych pacjentów bez niedoboru żelaza przed dużymi operacjami ortopedycznymi w trybie planowym, z dużym ryzykiem powikłań po przetoczeniu krwi. Zastosowanie leku należy ograniczyć do chorych z umiarkowaną niedokrwistością (np. Hb 10-13 g/dl lub 6,2-8,1 mmol/l), gdy brak możliwości dokonania przetoczenia krwi autologicznej oraz przy przewidywanej umiarkowanej utracie krwi od 900 do 1800 ml.

W postępowaniu okołooperacyjnym należy zawsze stosować zasady dobrej praktyki zarządzania produktami krwi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Binocrit należy rozpoczynać pod kontrolą lekarzy z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z powyższymi wskazaniami.

Dawkowanie

Leczenie niedokrwistości objawowej u pacjentów dorosłych i pediatrycznych z przewlekłą niewydolnością nerek:

U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek produkt leczniczy należy podawać dożylnie (patrz punkt 4.4).

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz współistniejących stanów medycznych. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego pacjenta przez lekarza.

Docelowe stężenie hemoglobiny wynosi od 10 do 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) u osób dorosłych oraz od 9,5 do 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l) u pacjentów pediatrycznych.

Należy unikać utrzymującego się stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli utrzymujące się stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę epoetyny alfa o 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną alfa w dawce o 25% mniejszej od poprzednio stosowanej.
Ze względu na różnice osobnicze czasami można obserwować stężenia hemoglobiny u poszczególnych pacjentów powyżej i poniżej pożądanego poziomu.

Należy ściśle monitorować pacjentów w celu zapewnienia, że stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka epoetyny alfa do uzyskania odpowiedniej kontroli niedokrwistości i objawów niedokrwistości.

Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy ocenić wielkość zapasów żelaza i, w razie konieczności, podawać suplementy żelaza. Ponadto przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa należy wykluczyć inne przyczyny niedokrwistości, takie jak niedobór witaminy B_{12} lub kwasu foliowego. Brak odpowiedzi na leczenie epoetyną alfa może wynikać z następujących przyczyn: niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B_{12}; zatrucie glinem; współistniejące zakażenia; procesy zapalne lub urazy; utajona utrata krwi; hemoliza oraz zwłóknienie szpiku kostnego o różnej etiologii.

Dorośli pacjenci poddawani hemodializie:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną. Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki, należy je przeprowadzić w etapach trwających co najmniej cztery tygodnie. Na każdym etapie zwiększenie lub zmniejszenie dawki podawanej 3 razy w tygodniu powinno wynosić 25 j.m./kg.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: 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 drogą dożylną.
Dostępne dane kliniczne sugerują, że pacjenci z bardzo małym początkowym stężeniem hemoglobiny (< 6 g/dl lub < 3,75 mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci z mniej zaawansowaną wyjściową niedokrwistością (Hb > 8 g/dl lub > 5 mmol/l).

Pacjenci pediatryczni poddawani hemodializie:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną. Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki, należy je przeprowadzać etapami, zmieniając dawkę podawaną 3 razy w tygodniu o 25 j.m./kg w odstępach co najmniej 4 tygodni, aż do uzyskania założonego celu terapeutycznego.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 9,5 i 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).
Zwykle dzieci o masie ciała poniżej 30 kg wymagają większych dawek podtrzymujących niż dzieci o masie ciała powyżej 30 kg i dorośli.

W badaniach klinicznych po 6 miesiącach leczenia obserwowano stosowanie następujących dawek podtrzymujących:

	Dawka (j.m./kg podawana 3x /tydzień)	
Masa ciała (kg)	Mediana	Zwykła dawka podtrzymująca
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Dostępne dane kliniczne sugerują, że pacjenci pediatryczni z bardzo małym początkowym stężeniem hemoglobiny (< 6,8 g/dl lub < 4,25 mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci z większym początkowym stężeniem hemoglobiny (> 6,8 g/dl lub > 4,25 mmol/l).

Dorośli pacjenci poddawani dializie otrzewnowej:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
Dawka początkowa 50 j.m./kg 2 razy na tydzień drogą dożylną.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 10 i 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Dawka podtrzymująca od 25 do 50 j.m./kg 2 razy na tydzień, podzielona na 2 równe wstrzyknięcia.

Pacjenci dorośli z niewydolnością nerek niewymagający jeszcze leczenia dializą:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
Dawka początkowa 50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną, następnie w razie konieczności zwiększanie dawkowania etapami o 25 j.m./kg (przy dawkowaniu 3 razy w tygodniu), aż do osiągnięcia zamierzonego celu terapeutycznego (należy to przeprowadzać w etapach co najmniej czterotygodniowych).

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 10 i 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Dawka podtrzymująca od 17 do 33 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną.
Dawkowanie maksymalne nie powinno przekraczać 200 j.m./kg 3 razy w tygodniu.

Pacjenci z niedokrwistością wywołaną chemioterapią:

Pacjentom z niedokrwistością (np. stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) epoetynę alfa należy podawać podskórnie. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz ogólnego obciążenia chorobą. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego pacjenta przez lekarza.

Ze względu na różnice osobnicze czasami można obserwować stężenia hemoglobiny u poszczególnych pacjentów powyżej i poniżej pożądanego poziomu. Wahania stężenia hemoglobiny

należy skorygować poprzez zmianę dawki, uwzględniając docelowy zakres stężenia hemoglobiny, wynoszący od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać długotrwałego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Niżej opisano wytyczne dotyczące odpowiedniego dostosowania dawki w sytuacji, gdy wartości hemoglobiny przekraczają 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Leczenie epoetyną alfa należy kontynuować przez miesiąc po zakończeniu chemioterapii.

Dawka początkowa wynosi 150 j.m./kg i jest podawana podskórnie 3 razy w tygodniu. Alternatywnie, epoetynę alfa można podać w dawce początkowej 450 j.m./kg podskórnie raz w tygodniu.

- Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o ≥ 40 000/µl względem wartości wyjściowych, należy utrzymać stosowanie dawki 150 j.m./kg 3 razy w tygodniu lub dawki 450 j.m./kg raz w tygodniu.
- Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się o mniej niż 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększy się o mniej niż 40 000/µl w stosunku do wartości wyjściowych, dawkę należy zwiększyć do 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu. Jeśli po kolejnych 4 tygodniach leczenia dawką 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu stężenie hemoglobiny zwiększy się o ≥ 1 g/dl (≥ 0,62 mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o ≥ 40 000 komórek/µl, należy utrzymać stosowanie dawki 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu. Jeśli jednak stężenie hemoglobiny zwiększy się o < 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększy się o < 40 000 komórek/µl względem wartości wyjściowych, wystąpienie odpowiedzi na podawanie epoetyny alfa jest mało prawdopodobne i leczenie należy przerwać.

Zalecany sposób dawkowania przedstawia poniższy schemat:

150 j.m./kg 3x/tydzień
lub 450 j.m./kg raz w tygodniu

przez 4 tygodnie

Zwiększenie liczby retikulocytów o ≥ 40 000/µl

lub zwiększenie Hb o ≥ 1 g/dl

Docelowe stężenie Hb
(≤ 12 g/dl)

Zwiększenie liczby retikulocytów o ≥ 40 000/µl
lub zwiększenie Hb o ≥ 1 g/dl

Zwiększenie liczby retikulocytów o
< 40 000/µl
i zwiększenie Hb o < 1 g/dl

300 j.m./kg
3x/tydzień
przez 4 tygodnie

Zwiększenie liczby retikulocytów o
< 40 000/µl
i zwiększenie Hb o < 1 g/dl

Przerwać leczenie

Należy ściśle monitorować pacjentów, by zapewnić, że stosuje się najmniejszą zatwierdzoną dawkę epoetyny alfa do uzyskania odpowiedniego opanowania objawów niedokrwistości.

Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny w zakresie 10 g/dl-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l):
Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę epoetyny alfa o około 25 do 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną alfa w dawce o 25% mniejszej od poprzedniej dawki.

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

Produkt Binocrit należy podawać dożylnie.

W okresie pobierania krwi produkt Binocrit należy podawać po zakończeniu procedury pobrania krwi.

Pacjenci z łagodną niedokrwistością (hematokryt 33-39%), wymagający przygotowania zapasu ≥ 4 jednostek krwi, powinni być leczeni produktem Binocrit w dawce 600 j.m./kg masy ciała 2 razy na tydzień przez 3 tygodnie przed zabiegiem chirurgicznym. Stosując ten schemat udało się pobrać ≥ 4 jednostki krwi od 81% pacjentów leczonych epoetyną alfa w porównaniu z 37% pacjentów, u

których stosowano placebo. Terapia epoetyną alfa zmniejszała ryzyko konieczności podania krwi homologicznej o 50% w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi epoetyny alfa.

Wszyscy pacjenci leczeni produktem Binocrit powinni otrzymywać odpowiednie dawki żelaza (np. 200 mg żelaza na dobę, doustnie) przez cały okres leczenia. Podawanie żelaza należy rozpocząć jak najwcześniej, nawet kilka tygodni przed początkiem programu transfuzji autologicznych, aby uzyskać duży zapas żelaza przed rozpoczęciem leczenia produktem Binocrit.

Pacjenci dorośli zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym:

Należy stosować podskórną drogę podania.

Zalecana dawka epoetyny alfa wynosi 600 j.m./kg, podawana co tydzień przez trzy tygodnie (dni -21, -14 i -7) przed operacją i w dniu operacji (dzień 0). Jeśli istnieją wskazania do skrócenia czasu przygotowania do operacji poniżej trzech tygodni, epoetynę alfa należy podawać w dawce 300 j.m./kg raz na dobę przez 10 kolejnych dni przed operacją, w dniu operacji i przez cztery dni po operacji. Jeśli w badaniach hematologicznych w okresie przedoperacyjnym stężenie hemoglobiny osiągnie wartość 15 g/dl (9,38 mmol/l) lub większą, podawanie epoetyny alfa należy przerwać i nie podawać kolejnych dawek.

Należy starannie sprawdzić, czy na początku leczenia u pacjentów nie występuje niedobór żelaza.

Wszyscy chorzy leczeni epoetyną alfa powinni otrzymywać w trakcie leczenia właściwą suplementację żelaza (np. doustna substytucja żelaza w dawce 200 mg Fe^{2+} na dobę). W celu uzyskania odpowiednich zapasów żelaza suplementację żelaza należy w miarę możliwości rozpocząć przed leczeniem epoetyną alfa.

Sposób podawania

Podobnie jak w przypadku innych produktów przeznaczonych do wstrzykiwań należy sprawdzić, czy roztwór nie zawiera stałych cząstek lub czy nie nastąpiła zmiana jego zabarwienia. Produkt Binocrit jest produktem sterylnym, ale nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Podawać wymaganą ilość. Produktu leczniczego nie wolno podawać w infuzji dożylnej ani mieszać z innymi produktami leczniczymi (inne informacje, patrz punkt 6.6).

Wstrzyknięcie dożylne: przez co najmniej jedną do pięciu minut, w zależności od dawki całkowitej. U chorych poddawanych hemodializie lek można podać w szybkim wstrzyknięciu (bolusie) w trakcie sesji dializoterapii przez odpowiedni port żylny w linii dializacyjnej. Alternatywnie, wstrzyknięcie można wykonać na koniec sesji dializoterapii przez dren igły wprowadzonej do przetoki, a następnie wstrzyknąć 10 ml izotonicznego roztworu soli fizjologicznej w celu przepłukania drenu i zapewnienia zadowalającego wstrzyknięcia leku do krwiobiegu.
Wolniejsze podanie jest preferowane u chorych, którzy reagują na leczenie wystąpieniem objawów grypopodobnych.

Wstrzyknięcie podskórne: zwykle podczas jednego wstrzyknięcia nie należy przekraczać maksymalnej objętości 1 ml. W przypadku większych objętości wstrzyknięcie należy wykonać w więcej niż jedno miejsce.
Wstrzyknięcia wykonuje się w kończyny lub przednią ścianę brzucha.

W sytuacjach, w których lekarz określa, że pacjent lub opiekun może bezpiecznie i skutecznie podawać produkt Binocrit podskórnie, należy zapewnić instrukcję dotyczącą prawidłowej dawki i sposobu podawania.

„Instrukcje samodzielnego wykonywania wstrzyknięcia” można znaleźć na końcu ulotki dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Produktu Binocrit ani innych produktów erytropoetyny nie należy podawać chorym, u których po leczeniu którąkolwiek erytropoetyną wystąpiła wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa (*Pure Red Cell Aplasia* – PRCA) (patrz punkt 4.4 - Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa).

- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.

- Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego, którzy nie mogą z różnych przyczyn otrzymywać właściwej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

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

Zastosowanie epoetyny alfa u chorych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym, którzy nie biorą udziału w programie autologicznej transfuzji krwi, jest przeciwwskazane u pacjentów z zaawansowaną chorobą tętnic wieńcowych, obwodowych, szyjnych lub mózgowych, w tym u chorych ze świeżym zawałem serca lub epizodem mózgowo-naczyniowym.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

U wszystkich pacjentów otrzymujących epoetynę alfa należy starannie monitorować ciśnienie tętnicze krwi i w razie konieczności podjąć leczenie w celu kontroli ciśnienia krwi. Epoetynę alfa należy stosować ostrożnie u chorych z nieleczonym, niewłaściwie leczonym lub słabo kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Konieczne może być dodanie lub zwiększenie dawek leków przeciwnadciśnieniowych. Leczenie epoetyną alfa należy przerwać w przypadku nadciśnienia tętniczego niepoddającego się kontroli.

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

U otrzymujących epoetynę alfa pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i nowotworem należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny do chwili osiągnięcia stabilnego poziomu, a następnie dokonywać pomiarów okresowych.

U wszystkich pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie hemoglobiny ze względu na potencjalnie zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i śmierci, jeśli pacjenci są leczeni przy stężeniach hemoglobiny powyżej stężenia docelowego dla danego wskazania do stosowania.

Podczas leczenia epoetyną alfa może wystąpić zależne od dawki umiarkowane zwiększenie liczby płytek krwi, utrzymujące się w prawidłowym zakresie. Zjawisko to zmniejsza się w trakcie dalszego leczenia. Ponadto zgłaszano trombocytozę powyżej prawidłowego zakresu. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi podczas pierwszych 8 tygodni leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa należy uwzględnić wszystkie inne przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, hemoliza, utrata krwi, niedobory witaminy B_{12} lub kwasu foliowego) i rozpocząć ich leczenie. W większości przypadków stężenie ferrytyny w surowicy zmniejsza się wraz ze zwiększeniem hematokrytu. W celu uzyskania optymalnej odpowiedzi na epoetynę alfa należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza w ustroju:
- u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi poniżej 100 ng/ml, zaleca się suplementację żelaza, np. 200-300 mg Fe^{2+}/dobę doustnie (100-200 mg Fe^{2+}/dobę u pacjentów pediatrycznych)
- u wszystkich pacjentów z nowotworami, u których wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się doustną suplementację żelaza w dawce 200-300 mg Fe^{2+}/dobę.

W przypadku podejmowania decyzji o zwiększeniu dawki epoetyny alfa u chorych z nowotworami należy również starannie rozważyć wszystkie powyższe dodatkowe czynniki niedokrwistości.

Bardzo rzadko u pacjentów leczonych epoetyną alfa obserwowano rozwój lub nasilenie porfirii. Epoetynę alfa należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z porfirią.

W celu poprawy możliwości identyfikacji czynników stymulujących erytropoezę (ang. *erythropoiesis-stimulating agents*, ESA) nazwę podawanego ESA należy wyraźnie zanotować (lub określić) w aktach pacjenta.

Przestawianie pacjentów z jednego leku z grupy ESA na inny należy wykonywać wyłącznie pod właściwym nadzorem.

Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa (PRCA)

PRCA zależna od przeciwciał była bardzo rzadko opisywana po leczeniu erytropoetyną podawaną podskórnie przez miesiące lub lata, głównie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Zgłaszano również przypadki u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem i rybawiryną podczas równoczesnego stosowania epoetyn. Produkt Binocrit nie jest dopuszczony do leczenia niedokrwistości związanej z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

U pacjentów, u których wystąpi nagły brak skuteczności leku, określany jako zmniejszenie stężenia hemoglobiny (o 1 do 2 g/dl lub 0,62 do 1,25 mmol/l na miesiąc) ze zwiększeniem liczby wymaganych przetoczeń, należy skontrolować liczbę retikulocytów i zbadać typowe przyczyny braku odpowiedzi na leczenie (np. niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B_{12}, zatrucie glinem, zakażenie lub zapalenie, utrata krwi i hemoliza).

Paradoksalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny i rozwój ciężkiej niedokrwistości powiązanej z małą liczbą retikulocytów powinny prowadzić do przerwania leczenia produktem Binocrit i oznaczenia przeciwciał przeciwko erytropoetynie. Należy również rozważyć wykonanie badania szpiku kostnego celem rozpoznania PRCA.

Nie należy rozpoczynać innego leczenia ESA ze względu na ryzyko reakcji krzyżowej.

Leczenie niedokrwistości objawowej u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży z przewlekłą niewydolnością nerek

Dane o immunogenności produktu Binocrit w przypadku podania podskórnego pacjentom zagrożonym PRCA zależną od przeciwciał (tzn. pacjentom z niedokrwistością pochodzenia nerkowego) są niewystarczające. Z tego powodu pacjentom z niedokrwistością pochodzenia nerkowego produkt leczniczy należy podawać dożylnie.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek szybkość przyrostu stężenia hemoglobiny powinna wynosić około 1 g/dl (0,62 mmol/l) na miesiąc i nie powinna przekraczać 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc w celu zminimalizowania ryzyka zwiększenia nadciśnienia tętniczego.

Stężenie hemoglobiny

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu, ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych lub naczyniowo-mózgowych, w tym udaru mózgu, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały znamiennych korzyści związanych z podawaniem epoetyny, gdy stężenie hemoglobiny wzrosło ponad poziom konieczny do kontrolowania objawów niedokrwistości i do uniknięcia przetaczania krwi.

U pacjentów poddawanych hemodializie wystąpiła zakrzepica przetoki, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub pacjentów z przetoką tętniczo-żylną z powikłaniami (np. stenozy, tętniaki itp.). U takich pacjentów zalecana jest wczesna rewizja przetoki i profilaktyka zakrzepicy, na przykład przez podanie kwasu acetylosalicylowego.

W pojedynczych przypadkach obserwowano hiperkaliemię, chociaż nie ustalono związku przyczynowego. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy monitorować stężenie elektrolitów w surowicy. W przypadku stwierdzenia zwiększonego lub rosnącego stężenia potasu w surowicy, oprócz właściwego leczenia hiperkaliemii należy rozważyć przerwanie stosowania epoetyny alfa do czasu wyrównania stężenia potasu w surowicy.

Często podczas hemodializy w trakcie leczenia epoetyną alfa konieczne jest zwiększenie dawki heparyny na skutek zwiększenia hematokrytu. Brak optymalnej heparynizacji może spowodować zablokowanie systemu dializacyjnego.

Z dotychczas dostępnych danych wynika, że wyrównanie niedokrwistości epoetyną alfa u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek niepoddawanych jeszcze dializie nie przyspiesza postępu niewydolności nerek.

Leczenie pacjentów z niedokrwistością wywołaną chemioterapią

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu, które stymulują głównie wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetynowe mogą ulegać ekspresji na powierzchniach komórek różnych guzów. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu zachodzi obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów. W kilku kontrolowanych badaniach nie wykazano, że epoetyny poprawiają całkowity czas przeżycia lub zmniejszają ryzyko progresji guza u pacjentów z niedokrwistością związaną z rakiem.

W kontrolowanych badaniach klinicznych zastosowanie epoetyny alfa i innych ESA wykazało:

- zmniejszoną kontrolę lokoregionalną u poddawanych radioterapii pacjentów z zaawansowanym rakiem głowy i szyi, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 14 g/dl (8,7 mmol/l),

- skrócony całkowity czas przeżycia i zwiększony odsetek zgonów związanych z progresją choroby po 4 miesiącach u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi otrzymujących chemioterapię, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),

- zwiększone ryzyko zgonu w przypadku podawania ESA w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą złośliwą, którzy nie otrzymują ani chemioterapii, ani nie są poddawani radioterapii. Czynniki stymulujące erytropoezę nie są zalecane do stosowania w tej grupie pacjentów.

W związku z powyższym, w niektórych sytuacjach klinicznych transfuzje krwi powinny być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzję o podawaniu rekombinowanej erytropoetyny należy podejmować w oparciu o ocenę stosunku korzyści i ryzyka z udziałem danego pacjenta, uwzględniając również specyficzny kontekst kliniczny. Czynniki, które należy uwzględnić w tej ocenie, powinny obejmować rodzaj nowotworu i jego stadium; stopień niedokrwistości; przewidywaną długość życia; środowisko, w którym pacjent jest leczony oraz preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).
Podczas oceny zasadności leczenia epoetyną alfa pacjentów z nowotworem otrzymujących chemioterapię (pacjenci, którzy mogą wymagać przetoczenia krwi) należy uwzględnić trwające 2 do 3 tygodni opóźnienie między podaniem epoetyny alfa a pojawieniem się erytrocytów indukowanych podaniem erytropoetyny.

Ponieważ u pacjentów z nowotworem otrzymujących środki stymulujące erytropoezę obserwowano zwiększoną częstość zaburzeń zakrzepowych (patrz punkt 4.8), należy starannie rozważyć stosunek tego ryzyka względem korzyści wynikających z leczenia (epoetyną alfa). Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z nowotworem i zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych, takich jak pacjenci z otyłością i pacjenci z zaburzeniami zakrzepowymi w wywiadzie (np. zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną). Badanie naukowe (badanie BEST) z udziałem kobiet z rakiem piersi z przerzutami miało za zadanie ustalenie, czy leczenie epoetyną alfa wykraczające poza wyrównanie

niedokrwistości może poprawić wyniki leczenia. W tym badaniu częstość zakończonych zgonem zaburzeń zakrzepowo-zatorowych była większa u pacjentek otrzymujących epoetynę alfa niż u pacjentek otrzymujących placebo (patrz punkt 5.1).

Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego w programie autologicznego przetoczenia krwi

Należy przestrzegać wszystkich specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z procedurami przedoperacyjnych autologicznych przetoczeń krwi, szczególnie z rutynowymi procedurami uzupełniania objętości krwi.

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym należy ustalić przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa przyczynę niedokrwistości i, jeśli to możliwe, wdrożyć odpowiednie leczenie. W tej populacji może występować ryzyko zaburzeń zakrzepowych i należy starannie rozważyć tę możliwość wobec korzyści wynikających z leczenia w tej grupie pacjentów.

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym powinni otrzymywać odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową, ponieważ u chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym mogą wystąpić zaburzenia zakrzepowe i naczyniowe, zwłaszcza u osób z istniejącą chorobą sercowo-naczyniową. Ponadto należy podjąć szczególne środki ostrożności u pacjentów ze skłonnością do rozwoju zakrzepicy żył głębokich. Również u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l) nie można wykluczyć, że leczenie epoetyną alfa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych/naczyniowych w okresie pooperacyjnym. Z tego względu leku nie należy stosować u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

Substancje pomocnicze

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułko-strzykawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów, że leczenie epoetyną alfa zmienia metabolizm innych produktów leczniczych. Jednak ze względu na wiązanie cyklosporyny z erytrocytami istnieje możliwość wystąpienia interakcji substancji. Jeśli epoetyna alfa podawana jest jednocześnie z cyklosporyną, należy kontrolować stężenie cyklosporyny we krwi i skorygować jej dawkę w razie zwiększenia hematokrytu.

Brak dowodów na interakcję między epoetyną alfa i czynnikiem stymulującym powstawanie granulocytów (G-CSF) lub czynnikiem stymulującym powstawanie granulocytów i makrofagów (GM-CSF) w odniesieniu do różnicowania hematologicznego lub proliferacji komórek guza uzyskanych drogą biopsji, ocenianych w badaniach *in vitro*.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania epoetyny alfa u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).
W rezultacie:
- U pacjentek z przewlekłą niewydolnością nerek produkt Binocrit należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalna korzyść przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.
- Nie zaleca się stosowania epoetyny alfa u kobiet w ciąży zakwalifikowanych do programu autologicznego przetoczenia krwi.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy egzogenna epoetyna alfa przenika do mleka ludzkiego.

Epoetynę alfa należy stosować z zachowaniem ostrożności u kobiet karmiących piersią. Należy podjąć decyzję, czy kontynuować/przerwać karmienie piersią lub czy kontynuować/przerwać podawanie epoetyny alfa, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia epoetyną alfa dla matki.

Nie zaleca się stosowania epoetyny alfa u kobiet karmiących piersią zakwalifikowanych do programu autologicznego przetoczenia krwi.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Binocrit nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U pacjentów z nowotworem i u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek najczęściej występującym działaniem niepożądanym podczas leczenia epoetyną alfa jest zależne od dawki podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego krwi. Należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi, szczególnie na początku leczenia (patrz punkt 4.4). Inne częste działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych epoetyny alfa to zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, drgawki, biegunka, nudności, ból głowy, objawy grypopodobne, gorączka, wysypka i wymioty. Objawy grypopodobne, obejmujące bóle głowy, bóle stawów, bóle mięśni i gorączkę, mogą wystąpić zwłaszcza na początku leczenia. Ich częstość może być różna w zależności od wskazania (patrz tabela niżej).

Ciężkie działania niepożądane obejmują zakrzepicę żylną i tętniczą oraz zatorowość (w tym przypadki śmiertelne), takie jak zakrzepica żył głębokich, zatory płucne, zakrzepica tętnicza (w tym zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego), zakrzepica naczyń siatkówki i zakrzepica przetoki (w tym sprzęt do dializ). Ponadto w badaniach klinicznych epoetyny alfa zgłaszano występowanie zdarzeń naczyniowo-mózgowych (w tym zawał mózgu i krwotok mózgowy) i przemijających napadów niedokrwiennych.

Zgłaszano występowanie tętniaków.

Obserwowano reakcje nadwrażliwości, obejmujące przypadki wysypki, pokrzywki, reakcję anafilaktyczną i obrzęk naczynioruchowy.

Podczas leczenia epoetyną alfa pacjentów z uprzednio prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi występował również przełom nadciśnieniowy z encefalopatią i drgawkami, wymagający natychmiastowej interwencji lekarskiej i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

Bardzo rzadko (w <1/10 000 przypadkach na pacjentorok) zgłaszano występowanie zależnej od przeciwciał aplazji czystoczerwonokrwinkowej po miesiącach lub latach leczenia epoetyną alfa (patrz punkt 4.4).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania epoetyny alfa oceniano u 142 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i u 765 pacjentów z nowotworem, uczestniczących w kontrolowanych placebo rejestracyjnych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą. Działania niepożądane zgłaszane

przez ≥ 0,2% leczonych epoetyną alfa pacjentów w tych badaniach, w dodatkowych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu są wymienione niżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Częstości określono jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działanie niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Nadpłytkowość (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zależna od przeciwciał aplazja czystoczerwonokrwinkowa[1] Nadpłytkowość (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Reakcja anafilaktyczna Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy (pacjenci z nowotworami)
	Często	Drgawki (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Ból głowy (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Udar mózgu
	Niezbyt często	Krwotok mózgowy[2] Drgawki (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zdarzenie naczyniowo-mózgowe[2] Encefalopatia nadciśnieniowa Przemijające napady niedokrwienne
Zaburzenia oka	Częstość nieznana	Zakrzepica naczyń siatkówki
Zaburzenia serca	Częstość nieznana	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zakrzepica żył głębokich[2] (pacjenci z nowotworami) 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] (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zatorowość płucna[2] (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Biegunka (pacjenci z nowotworami) 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	Ból stawów (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Ból stawów (pacjenci z nowotworami)
	Niezbyt często	Ból mięśni (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Ból 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 z nowotworami) Objawy grypopodobne (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Objawy grypopodobne (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Brak skuteczności substancji Obrzęk obwodowy Gorączka (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Częstość nieznana	Obecność przeciwciał przeciw erytropoetynie[1]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zakrzepice przetoki, w tym sprzętu do dializ (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)

[1]Częstość nie może być określona na podstawie badań klinicznych
[2] W tym przypadki zakończone zgonem.

Opis wybranych działań niepożądanych

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) może być powiązane ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu (patrz punkt 4.4).

U pacjentów poddawanych hemodializie wystąpiła zakrzepica przetoki, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub pacjentów z przetoką tętniczo-żylną z powikłaniami (np. stenozy, tętniaki itp.) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z nowotworami

U pacjentów z nowotworem, otrzymujących czynniki stymulujące erytropoezę, w tym epoetynę alfa, zgłaszano zwiększoną częstość zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz punkt 4.4).

Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym z wyjściowym stężeniem hemoglobiny w zakresie od 10 do 13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), częstość zakrzepowych zdarzeń naczyniowych (w większości zakrzepicy żył głębokich DVT) w łącznej populacji pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych wydawała się podobna w grupach otrzymujących różne dawki epoetyny alfa i grupie otrzymującej placebo, chociaż doświadczenie kliniczne jest ograniczone.

Ponadto u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (8,1 mmol/l) nie można wykluczyć, że leczenie epoetyną alfa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem naczyniowych zdarzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym.

4.9 Przedawkowanie

Indeks terapeutyczny epoetyny alfa jest bardzo szeroki. Przedawkowanie epoetyny alfa może spowodować skutki, które są nasileniem działań farmakologicznych tego hormonu. W przypadku wystąpienia nadmiernie dużych stężeń hemoglobiny lub wartości hematokrytu można wykonać flebotomię (krwioupust). W razie konieczności należy zapewnić dodatkowe leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne produkty stosowane w niedokrwistości, kod ATC: B03XA01

Binocrit jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Mechanizm działania

Erytropoetyna jest glikoproteiną, która jako czynnik stymulujący mitozę i hormon różnicujący stymuluje tworzenie erytrocytów z erytroidalnych komórek prekursorowych (komórek macierzystych).

Masa cząsteczkowa erytropoetyny wynosi 32 000 do 40 000 daltonów. Frakcja białkowa cząsteczki stanowi około 58% i składa się z 165 aminokwasów. Cztery łańcuchy węglowodanowe są połączone z cząsteczką białka przez trzy wiązania N-glikozydowe i jedno wiązanie O-glikozydowe. Epoetyna alfa uzyskana metodą inżynierii genetycznej jest glikozylowana i identyczna pod względem składu aminokwasowego i węglowodanowego z endogenną erytropoetyną ludzką, która została wyizolowana z moczu pacjentów z niedokrwistością.

Produkt Binocrit ma najwyższą czystość możliwą do uzyskania zgodnie z aktualną wiedzą. W szczególności w substancji czynnej w stężeniach stosowanych u ludzi nie są wykrywalne żadne pozostałości linii komórkowej używanej w procesie produkcji.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Skuteczność biologiczna epoetyny alfa została wykazana w różnych modelach zwierzęcych *in vivo* (szczury zdrowe i z niedokrwistością, myszy z policytemią). Po podaniu epoetyny alfa zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów oraz szybkość włączania ^{59}Fe.

W badaniach *in vitro* (hodowla komórek śledziony myszy) stwierdzono zwiększone wbudowywanie ^{3}H-tymidyny w jądrzaste komórki erytroidalne w śledzionie (ang. erythroid nucleated spleen cells) po inkubacji z epoetyną alfa.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przy użyciu hodowli komórek ludzkiego szpiku kostnego udało się wykazać, że epoetyna alfa stymuluje swoiście erytropoezę i nie wpływa na leukopoezę. Nie udało się wykryć działania cytotoksycznego epoetyny alfa na komórki szpiku kostnego.

Do trzech badań klinicznych kontrolowanych placebo włączono 721 pacjentów z nowotworami, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny: 389 pacjentów z nowotworami krwi (221 ze szpiczakiem mnogim, 144 z chłoniakiem złośliwym nieziarniczym i 24 z innymi nowotworami krwi) oraz 332 pacjentów z guzami litymi (piersi-172, narządu rodnego-64, płuc-23, gruczołu krokowego-22, przewodu pokarmowego-21 i innymi rodzajami guzów-30). Do dwóch dużych badań otwartych włączono 2697 pacjentów z nowotworem, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny, w tym 1895 z guzami litymi (piersi-683, płuc-260, narządu rodnego-174, przewodu pokarmowego-300 i innymi rodzajami guzów-478) oraz 802 pacjentów z nowotworami krwi.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 375 pacjentów z niedokrwistością z różnymi nowotworami z wyjątkiem nowotworów szpiku, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny, wykazano istotne zmniejszenie następstw związanych z niedokrwistością (np. uczucia zmęczenia, zmniejszenia energii i spadku aktywności) mierzonych za pomocą następujących narzędzi i skal: ogólna skala *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia* (FACT-An), skala oceny zmęczenia FACT-An i skala *Cancer Linear Analogue Scale* (CLAS). Dwa inne, mniejsze, randomizowane badania kliniczne kontrolowane placebo nie wykazały istotnej poprawy parametrów jakości życia ocenianej przy użyciu odpowiednio skali EORTC-QLQ-C30 lub skali CLAS.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który stymuluje głównie wytwarzanie erytrocytów. Receptory erytropoetynowe mogą ulegać ekspresji na powierzchni komórek różnych guzów.

Czas przeżycia i progresja guza były badane w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów, z czego cztery były kontrolowanymi placebo badaniami z podwójnie ślepą próbą , a jedno było badaniem otwartym. W badaniach brali udział pacjenci leczeni chemioterapią (dwa badania) lub wykorzystano populacje pacjentów, u których nie jest wskazane stosowanie czynników stymulujących erytropoezę: niedokrwistość u pacjentów z nowotworem nieleczonych chemioterapią oraz pacjenci z nowotworem w obrębie głowy i szyi poddawani radioterapii. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl (8,1 mmol/l); w pozostałych trzech badaniach 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l). W badaniu otwartym nie było różnicy w całkowitym czasie przeżycia między pacjentami leczonymi rekombinowaną ludzką erytropoetyną a produktami kontrolnymi. W czterech kontrolowanych placebo badaniach współczynnik ryzyka dla całkowitego czasu przeżycia wahał się w zakresie pomiędzy 1,25 i 2,47 na korzyść produktów kontrolnych. Badania te wykazały stałą, niewyjaśnioną, statystycznie znamienną nadmierną śmiertelność u pacjentów z niedokrwistością związaną z różnymi częstymi nowotworami, otrzymujących rekombinowaną ludzką erytropetynę, w porównaniu z produktami kontrolnymi. Całkowity czas przeżycia w badaniach nie mógł być zadowalająco wyjaśniony różnicami w częstości występowania zakrzepicy i powiązanych powikłań między pacjentami, którym podawano rekombinowaną ludzką erytropoetynę a pacjentami w grupie kontrolnej.

Przeprowadzono również analizę danych zebranych z poziomu pacjentów od ponad 13900 pacjentów z chorobą nowotworową (chemio-, radio-, chemioradioterapia lub brak terapii) uczestniczących w 53 kontrolowanych badaniach klinicznych różnych epoetyn. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia wykazała estymację punktową współczynnika ryzyka 1,06 na korzyść kontroli (95% CI: 1,00, 1,12; 53 badania i 13933 pacjentów), a dla pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących chemioterapię współczynnik ryzyka całkowitego czasu przeżycia wynosił 1,04 (95% CI: 0,97, 1,11; 38 badań i 10441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie

podwyższone względne ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę (patrz punkt 4.4).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą, 4038 niepoddawanych dializie pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i cukrzycą typu 2 oraz ze stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dl otrzymywało darbopoetynę alfa w celu osiągnięcia docelowego stężenia hemoglobiny 13 g/dl lub placebo (patrz punkt 4.4). W tym badaniu nie osiągnięto żadnego z pierwszorzędowych celów, którymi było wykazanie zmniejszenia ryzyka zgonów ze wszystkich przyczyn, chorobowości sercowo-naczyniowej lub schyłkowej choroby nerek (ESRD, ang. *End Stage Renal Disease*). Analiza pojedynczych składowych złożonych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (HR, ang. *Hazard Ratio*) (95% CI): zgon 1,05 (od 0,92 do 1,21), udar mózgu 1,92 (od 1,38 do 2,68), zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. *Congestive Heart Failure*) 0,89 (od 0,74 do 1,08), zawał serca (MI. ang. *Miocardial Infarction*) 0,96 (od 0,75 do 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia serca 0,84 (od 0,55 do 1,27), schyłkowa choroba nerek (ESRD) 1,02 (od 0,87 do 1,18).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność epoetyny alfa po podaniu podskórnym jest znacznie mniejsza niż po podaniu dożylnym: około 20%.

Eliminacja

Podanie dożylne

Pomiary stężenia epoetyny alfa po wielokrotnym podaniu dożylnym wykazały, że okres półtrwania wynosi około 4 godzin u zdrowych ochotników i jest nieco dłuższy u pacjentów z niewydolnością nerek - około 5 godzin. Okres półtrwania u dzieci wynosi około 6 godzin.

Podanie podskórne

Po wstrzyknięciu podskórnym stężenia epoetyny alfa w surowicy są znacznie mniejsze niż stężenia uzyskane po wstrzyknięciu dożylnym. Stężenia zwiększają się powoli i osiągają wartość maksymalną (C_{max}) po 12 do 18 godzin po podaniu dawki. (C_{max}) po podaniu podskórnym jest zawsze znacznie mniejsze od (C_{max}) po podaniu dożylnym (około 1/20 wartości).
Nie występuje kumulacja leku: stężenia pozostają takie same niezależnie od tego, czy były oznaczane 24 godziny po pierwszym wstrzyknięciu, czy 24 godziny po ostatnim wstrzyknięciu.
Ocena okresu półtrwania jest trudna w przypadku podania podskórnego i szacuje się, że wynosi około 24 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W niektórych nieklinicznych badaniach toksykologicznych prowadzonych na psach i szczurach (ale nie na małpach) leczenie epoetyną alfa wiązało się z subklinicznym włóknieniem szpiku kostnego (włóknienie szpiku kostnego jest znanym powikłaniem przewlekłej niewydolności nerek u ludzi i może być związane z wtórną nadczynnością przytarczyc lub nieznanymi czynnikami. Częstość włóknienia szpiku kostnego nie była zwiększona w badaniu obejmującym pacjentów poddawanych hemodializie, leczonych epoetyną alfa przez 3 lata w porównaniu z dopasowaną grupą kontrolną, złożoną z chorych dializowanych, nieleczonych epoetyną alfa).

W badaniach na zwierzętach wykazano, że epoetyna alfa podawana w dawkach tygodniowych przekraczających około 20 razy zalecaną dawkę tygodniową u ludzi, powodowała zmniejszenie masy ciała płodu, opóźnienie kostnienia i zwiększenie śmiertelności płodów. Zmiany te interpretuje się jako wtórne do zmniejszonego przyrostu masy ciała matki.

Epoetyna alfa nie powodowała żadnych zmian w badaniach mutagenności prowadzonych w hodowlach komórek bakterii i komórek ssaków oraz w teście mikrojąder prowadzonym *in vivo* u myszy.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań rakotwórczości. W literaturze istnieją sprzeczne doniesienia na temat potencjalnej istotnej roli erytropoetyn, jako czynników stymulujących proliferację guzów. Doniesienia te opierają się na wynikach badań *in vitro* prowadzonych na próbkach guzów ludzkich, ale ich znaczenie kliniczne jest niepewne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Disodu fosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Glicyna
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

W przypadku stosowania ambulatoryjnego pacjent może wyjąć produkt Binocrit z lodówki i przechowywać go w temperaturze do 25°C przez jeden ciągły okres do 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,5 ml roztworu w ampułko-strzykawkach (szkło typu I), z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony, z korkiem (guma z teflonową powierzchnią tłoczącą) zamknięte w blistrze.

Opakowanie zawiera 1 lub 6 ampułko-strzykawek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produktu Binocrit nie należy używać i należy go usunąć:
- jeśli płyn jest zabarwiony lub widoczne są pływające w nim cząstki;
- jeśli opakowanie utraciło szczelność;
- jeśli wiadomo lub istnieje przypuszczenie, że produkt został przypadkowo zamrożony lub
- jeśli doszło do uszkodzenia lodówki.

Ampułko-strzykawki są gotowe do użycia (patrz punkt 4.2). Nie wstrząsać ampułko-strzykawek. Ampułko-strzykawki mają wytłoczone pierścienie skalujące, umożliwiające częściowe użycie w razie potrzeby. Każdy pierścień skalujący odpowiada objętości 0,1 ml. Produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Należy pobierać tylko jedną dawkę produktu Binocrit ze strzykawki i usuwać niepotrzebny roztwór przed wstrzyknięciem.

Stosowanie ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę

Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega ukłuciu igłą. Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nadal naciskając tłok strzykawki wyjąć igłę z ciała pacjenta. Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po zwolnieniu tłoka.

Stosowanie ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

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

EU/1/07/410/023
EU/1/07/410/024
EU/1/07/410/049
EU/1/07/410/050

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Binocrit 30 000 j.m./0,75 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 40 000 j.m. epoetyny alfa*, co odpowiada 336,0 mikrogramom na ml

1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,75 ml zawiera 30 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 252,0 mikrograma epoetyny alfa. * wytwarzanej w linii komórek CHO (ang. *Chinese Hamster Ovary*) metodami rekombinacji DNA
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (płyn do wstrzykiwań)
Przezroczysty, bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie niedokrwistości objawowej związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i pediatrycznych:

- Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów pediatrycznych i dorosłych poddawanych hemodializie oraz pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej (patrz punkt 4.4).

- Leczenie ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego, której towarzyszą objawy kliniczne u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek, która nie wymaga jeszcze leczenia dializą (patrz punkt 4.4).

Leczenie niedokrwistości i zmniejszenie ilości przetoczeń krwi u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu guzów litych, chłoniaka złośliwego lub szpiczaka mnogiego oraz pacjentów, u których przetoczenie krwi może być konieczne ze względu na stan ogólny (np. stan układu krążenia, niedokrwistość na początku chemioterapii).

Produkt Binocrit może być stosowany w celu uzyskania większej ilości krwi autologicznej u pacjentów zakwalifikowanych do programu przetoczeń. Należy rozważyć jego zastosowanie w tym wskazaniu z uwagi na doniesienia o ryzyku epizodów zakrzepowo-zatorowych. Leczenie należy stosować jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina (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 Binocrit może być stosowany w celu zmniejszenia narażenia na przetoczenia krwi allogenicznej u dorosłych pacjentów bez niedoboru żelaza przed dużymi operacjami ortopedycznymi w trybie planowym, z dużym ryzykiem powikłań po przetoczeniu krwi. Zastosowanie leku należy ograniczyć do chorych z umiarkowaną niedokrwistością (np. Hb 10-13 g/dl lub 6,2-8,1 mmol/l), gdy brak możliwości dokonania przetoczenia krwi autologicznej oraz przy przewidywanej umiarkowanej utracie krwi od 900 do 1800 ml.

W postępowaniu okołooperacyjnym należy zawsze stosować zasady dobrej praktyki zarządzania produktami krwi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Binocrit należy rozpoczynać pod kontrolą lekarzy z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z powyższymi wskazaniami.

Dawkowanie

Leczenie niedokrwistości objawowej u pacjentów dorosłych i pediatrycznych z przewlekłą niewydolnością nerek:

U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek produkt leczniczy należy podawać dożylnie (patrz punkt 4.4).

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz współistniejących stanów medycznych. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego pacjenta przez lekarza.

Docelowe stężenie hemoglobiny wynosi od 10 do 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) u osób dorosłych oraz od 9,5 do 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l) u pacjentów pediatrycznych.

Należy unikać utrzymującego się stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli utrzymujące się stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę epoetyny alfa o 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną alfa w dawce o 25% mniejszej od poprzednio stosowanej.
Ze względu na różnice osobnicze czasami można obserwować stężenia hemoglobiny u poszczególnych pacjentów powyżej i poniżej pożądanego poziomu.

Należy ściśle monitorować pacjentów w celu zapewnienia, że stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka epoetyny alfa do uzyskania odpowiedniej kontroli niedokrwistości i objawów niedokrwistości.

Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy ocenić wielkość zapasów żelaza i, w razie konieczności, podawać suplementy żelaza. Ponadto przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa należy wykluczyć inne przyczyny niedokrwistości, takie jak niedobór witaminy B_{12} lub kwasu foliowego. Brak odpowiedzi na leczenie epoetyną alfa może wynikać z następujących przyczyn: niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B_{12}; zatrucie glinem; współistniejące zakażenia; procesy zapalne lub urazy; utajona utrata krwi; hemoliza oraz zwłóknienie szpiku kostnego o różnej etiologii.

Dorośli pacjenci poddawani hemodializie:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną. Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki, należy je przeprowadzić w etapach trwających co najmniej cztery tygodnie. Na każdym etapie zwiększenie lub zmniejszenie dawki podawanej 3 razy w tygodniu powinno wynosić 25 j.m./kg.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: 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 drogą dożylną.
Dostępne dane kliniczne sugerują, że pacjenci z bardzo małym początkowym stężeniem hemoglobiny (< 6 g/dl lub < 3,75 mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci z mniej zaawansowaną wyjściową niedokrwistością (Hb > 8 g/dl lub > 5 mmol/l).

Pacjenci pediatryczni poddawani hemodializie:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną. Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki, należy je przeprowadzać etapami, zmieniając dawkę podawaną 3 razy w tygodniu o 25 j.m./kg w odstępach co najmniej 4 tygodni, aż do uzyskania założonego celu terapeutycznego.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 9,5 i 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).
Zwykle dzieci o masie ciała poniżej 30 kg wymagają większych dawek podtrzymujących niż dzieci o masie ciała powyżej 30 kg i dorośli.

W badaniach klinicznych po 6 miesiącach leczenia obserwowano stosowanie następujących dawek podtrzymujących:

	Dawka (j.m./kg podawana 3x /tydzień)	
Masa ciała (kg)	Mediana	Zwykła dawka podtrzymująca
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Dostępne dane kliniczne sugerują, że pacjenci pediatryczni z bardzo małym początkowym stężeniem hemoglobiny (< 6,8 g/dl lub < 4,25 mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci z większym początkowym stężeniem hemoglobiny (> 6,8 g/dl lub > 4,25 mmol/l).

Dorośli pacjenci poddawani dializie otrzewnowej:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
Dawka początkowa 50 j.m./kg 2 razy na tydzień drogą dożylną.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 10 i 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Dawka podtrzymująca od 25 do 50 j.m./kg 2 razy na tydzień, podzielona na 2 równe wstrzyknięcia.

Pacjenci dorośli z niewydolnością nerek niewymagający jeszcze leczenia dializą:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
Dawka początkowa 50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną, następnie w razie konieczności zwiększanie dawkowania etapami o 25 j.m./kg (przy dawkowaniu 3 razy w tygodniu), aż do osiągnięcia zamierzonego celu terapeutycznego (należy to przeprowadzać w etapach co najmniej czterotygodniowych).

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 10 i 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Dawka podtrzymująca od 17 do 33 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną.
Dawkowanie maksymalne nie powinno przekraczać 200 j.m./kg 3 razy w tygodniu.

Pacjenci z niedokrwistością wywołaną chemioterapią:

Pacjentom z niedokrwistością (np. stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) epoetynę alfa należy podawać podskórnie. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz ogólnego obciążenia chorobą. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego pacjenta przez lekarza.

Ze względu na różnice osobnicze czasami można obserwować stężenia hemoglobiny u poszczególnych pacjentów powyżej i poniżej pożądanego poziomu. Wahania stężenia hemoglobiny

należy skorygować poprzez zmianę dawki, uwzględniając docelowy zakres stężenia hemoglobiny, wynoszący od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać długotrwałego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Niżej opisano wytyczne dotyczące odpowiedniego dostosowania dawki w sytuacji, gdy wartości hemoglobiny przekraczają 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Leczenie epoetyną alfa należy kontynuować przez miesiąc po zakończeniu chemioterapii.

Dawka początkowa wynosi 150 j.m./kg i jest podawana podskórnie 3 razy w tygodniu. Alternatywnie, epoetynę alfa można podać w dawce początkowej 450 j.m./kg podskórnie raz w tygodniu.

- Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o ≥ 40 000/µl względem wartości wyjściowych, należy utrzymać stosowanie dawki 150 j.m./kg 3 razy w tygodniu lub dawki 450 j.m./kg raz w tygodniu.
- Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się o mniej niż 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększy się o mniej niż 40 000/µl w stosunku do wartości wyjściowych, dawkę należy zwiększyć do 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu. Jeśli po kolejnych 4 tygodniach leczenia dawką 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu stężenie hemoglobiny zwiększy się o ≥ 1 g/dl (≥ 0,62 mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o ≥ 40 000 komórek/µl, należy utrzymać stosowanie dawki 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu. Jeśli jednak stężenie hemoglobiny zwiększy się o < 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększy się o < 40 000 komórek/µl względem wartości wyjściowych, wystąpienie odpowiedzi na podawanie epoetyny alfa jest mało prawdopodobne i leczenie należy przerwać.

Zalecany sposób dawkowania przedstawia poniższy schemat:

150 j.m./kg 3x/tydzień
lub 450 j.m./kg raz w tygodniu

przez 4 tygodnie

Zwiększenie liczby retikulocytów o ≥ 40 000/µl

lub zwiększenie Hb o ≥ 1 g/dl

Docelowe stężenie Hb
(≤ 12 g/dl)

Zwiększenie liczby retikulocytów o ≥ 40 000/µl
lub zwiększenie Hb o ≥ 1 g/dl

Zwiększenie liczby retikulocytów o
< 40 000/µl
i zwiększenie Hb o < 1 g/dl

300 j.m./kg
3x/tydzień
przez 4 tygodnie

Zwiększenie liczby retikulocytów o
< 40 000/µl
i zwiększenie Hb o < 1 g/dl

Przerwać leczenie

Należy ściśle monitorować pacjentów, by zapewnić, że stosuje się najmniejszą zatwierdzoną dawkę epoetyny alfa do uzyskania odpowiedniego opanowania objawów niedokrwistości.

Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny w zakresie 10 g/dl-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l):
Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę epoetyny alfa o około 25 do 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną alfa w dawce o 25% mniejszej od poprzedniej dawki.

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

Produkt Binocrit należy podawać dożylnie.

W okresie pobierania krwi produkt Binocrit należy podawać po zakończeniu procedury pobrania krwi.

Pacjenci z łagodną niedokrwistością (hematokryt 33-39%), wymagający przygotowania zapasu ≥ 4 jednostek krwi, powinni być leczeni produktem Binocrit w dawce 600 j.m./kg masy ciała 2 razy na tydzień przez 3 tygodnie przed zabiegiem chirurgicznym. Stosując ten schemat udało się pobrać ≥ 4 jednostki krwi od 81% pacjentów leczonych epoetyną alfa w porównaniu z 37% pacjentów, u

których stosowano placebo. Terapia epoetyną alfa zmniejszała ryzyko konieczności podania krwi homologicznej o 50% w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi epoetyny alfa.

Wszyscy pacjenci leczeni produktem Binocrit powinni otrzymywać odpowiednie dawki żelaza (np. 200 mg żelaza na dobę, doustnie) przez cały okres leczenia. Podawanie żelaza należy rozpocząć jak najwcześniej, nawet kilka tygodni przed początkiem programu transfuzji autologicznych, aby uzyskać duży zapas żelaza przed rozpoczęciem leczenia produktem Binocrit.

Pacjenci dorośli zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym:

Należy stosować podskórną drogę podania.

Zalecana dawka epoetyny alfa wynosi 600 j.m./kg, podawana co tydzień przez trzy tygodnie (dni -21, -14 i -7) przed operacją i w dniu operacji (dzień 0). Jeśli istnieją wskazania do skrócenia czasu przygotowania do operacji poniżej trzech tygodni, epoetynę alfa należy podawać w dawce 300 j.m./kg raz na dobę przez 10 kolejnych dni przed operacją, w dniu operacji i przez cztery dni po operacji. Jeśli w badaniach hematologicznych w okresie przedoperacyjnym stężenie hemoglobiny osiągnie wartość 15 g/dl (9,38 mmol/l) lub większą, podawanie epoetyny alfa należy przerwać i nie podawać kolejnych dawek.

Należy starannie sprawdzić, czy na początku leczenia u pacjentów nie występuje niedobór żelaza.

Wszyscy chorzy leczeni epoetyną alfa powinni otrzymywać w trakcie leczenia właściwą suplementację żelaza (np. doustna substytucja żelaza w dawce 200 mg Fe^{2+} na dobę). W celu uzyskania odpowiednich zapasów żelaza suplementację żelaza należy w miarę możliwości rozpocząć przed leczeniem epoetyną alfa.

Sposób podawania

Podobnie jak w przypadku innych produktów przeznaczonych do wstrzykiwań należy sprawdzić, czy roztwór nie zawiera stałych cząstek lub czy nie nastąpiła zmiana jego zabarwienia. Produkt Binocrit jest produktem sterylnym, ale nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Podawać wymaganą ilość. Produktu leczniczego nie wolno podawać w infuzji dożylnej ani mieszać z innymi produktami leczniczymi (inne informacje, patrz punkt 6.6).

Wstrzyknięcie dożylne: przez co najmniej jedną do pięciu minut, w zależności od dawki całkowitej. U chorych poddawanych hemodializie lek można podać w szybkim wstrzyknięciu (bolusie) w trakcie sesji dializoterapii przez odpowiedni port żylny w linii dializacyjnej. Alternatywnie, wstrzyknięcie można wykonać na koniec sesji dializoterapii przez dren igły wprowadzonej do przetoki, a następnie wstrzyknąć 10 ml izotonicznego roztworu soli fizjologicznej w celu przepłukania drenu i zapewnienia zadowalającego wstrzyknięcia leku do krwiobiegu.
Wolniejsze podanie jest preferowane u chorych, którzy reagują na leczenie wystąpieniem objawów grypopodobnych.

Wstrzyknięcie podskórne: zwykle podczas jednego wstrzyknięcia nie należy przekraczać maksymalnej objętości 1 ml. W przypadku większych objętości wstrzyknięcie należy wykonać w więcej niż jedno miejsce.
Wstrzyknięcia wykonuje się w kończyny lub przednią ścianę brzucha.

W sytuacjach, w których lekarz określa, że pacjent lub opiekun może bezpiecznie i skutecznie podawać produkt Binocrit podskórnie, należy zapewnić instrukcję dotyczącą prawidłowej dawki i sposobu podawania.

„Instrukcje samodzielnego wykonywania wstrzyknięcia” można znaleźć na końcu ulotki dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Produktu Binocrit ani innych produktów erytropoetyny nie należy podawać chorym, u których po leczeniu którąkolwiek erytropoetyną wystąpiła wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa (*Pure Red Cell Aplasia* – PRCA) (patrz punkt 4.4 - Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa).

- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.

- Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego, którzy nie mogą z różnych przyczyn otrzymywać właściwej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

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

Zastosowanie epoetyny alfa u chorych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym, którzy nie biorą udziału w programie autologicznej transfuzji krwi, jest przeciwwskazane u pacjentów z zaawansowaną chorobą tętnic wieńcowych, obwodowych, szyjnych lub mózgowych, w tym u chorych ze świeżym zawałem serca lub epizodem mózgowo-naczyniowym.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

U wszystkich pacjentów otrzymujących epoetynę alfa należy starannie monitorować ciśnienie tętnicze krwi i w razie konieczności podjąć leczenie w celu kontroli ciśnienia krwi. Epoetynę alfa należy stosować ostrożnie u chorych z nieleczonym, niewłaściwie leczonym lub słabo kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Konieczne może być dodanie lub zwiększenie dawek leków przeciwnadciśnieniowych. Leczenie epoetyną alfa należy przerwać w przypadku nadciśnienia tętniczego niepoddającego się kontroli.

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

U otrzymujących epoetynę alfa pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i nowotworem należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny do chwili osiągnięcia stabilnego poziomu, a następnie dokonywać pomiarów okresowych.

U wszystkich pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie hemoglobiny ze względu na potencjalnie zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i śmierci, jeśli pacjenci są leczeni przy stężeniach hemoglobiny powyżej stężenia docelowego dla danego wskazania do stosowania.

Podczas leczenia epoetyną alfa może wystąpić zależne od dawki umiarkowane zwiększenie liczby płytek krwi, utrzymujące się w prawidłowym zakresie. Zjawisko to zmniejsza się w trakcie dalszego leczenia. Ponadto zgłaszano trombocytozę powyżej prawidłowego zakresu. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi podczas pierwszych 8 tygodni leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa należy uwzględnić wszystkie inne przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, hemoliza, utrata krwi, niedobory witaminy B_{12} lub kwasu foliowego) i rozpocząć ich leczenie. W większości przypadków stężenie ferrytyny w surowicy zmniejsza się wraz ze zwiększeniem hematokrytu. W celu uzyskania optymalnej odpowiedzi na epoetynę alfa należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza w ustroju:
- u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi poniżej 100 ng/ml, zaleca się suplementację żelaza, np. 200-300 mg Fe^{2+}/dobę doustnie (100-200 mg Fe^{2+}/dobę u pacjentów pediatrycznych)
- u wszystkich pacjentów z nowotworami, u których wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się doustną suplementację żelaza w dawce 200-300 mg Fe^{2+}/dobę.

W przypadku podejmowania decyzji o zwiększeniu dawki epoetyny alfa u chorych z nowotworami należy również starannie rozważyć wszystkie powyższe dodatkowe czynniki niedokrwistości.

Bardzo rzadko u pacjentów leczonych epoetyną alfa obserwowano rozwój lub nasilenie porfirii. Epoetynę alfa należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z porfirią.

W celu poprawy możliwości identyfikacji czynników stymulujących erytropoezę (ang. *erythropoiesis-stimulating agents*, ESA) nazwę podawanego ESA należy wyraźnie zanotować (lub określić) w aktach pacjenta.

Przestawianie pacjentów z jednego leku z grupy ESA na inny należy wykonywać wyłącznie pod właściwym nadzorem.

Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa (PRCA)

PRCA zależna od przeciwciał była bardzo rzadko opisywana po leczeniu erytropoetyną podawaną podskórnie przez miesiące lub lata, głównie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Zgłaszano również przypadki u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem i rybawiryną podczas równoczesnego stosowania epoetyn. Produkt Binocrit nie jest dopuszczony do leczenia niedokrwistości związanej z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

U pacjentów, u których wystąpi nagły brak skuteczności leku, określany jako zmniejszenie stężenia hemoglobiny (o 1 do 2 g/dl lub 0,62 do 1,25 mmol/l na miesiąc) ze zwiększeniem liczby wymaganych przetoczeń, należy skontrolować liczbę retikulocytów i zbadać typowe przyczyny braku odpowiedzi na leczenie (np. niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B_{12}, zatrucie glinem, zakażenie lub zapalenie, utrata krwi i hemoliza).

Paradoksalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny i rozwój ciężkiej niedokrwistości powiązanej z małą liczbą retikulocytów powinny prowadzić do przerwania leczenia produktem Binocrit i oznaczenia przeciwciał przeciwko erytropoetynie. Należy również rozważyć wykonanie badania szpiku kostnego celem rozpoznania PRCA.

Nie należy rozpoczynać innego leczenia ESA ze względu na ryzyko reakcji krzyżowej.

Leczenie niedokrwistości objawowej u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży z przewlekłą niewydolnością nerek

Dane o immunogenności produktu Binocrit w przypadku podania podskórnego pacjentom zagrożonym PRCA zależną od przeciwciał (tzn. pacjentom z niedokrwistością pochodzenia nerkowego) są niewystarczające. Z tego powodu pacjentom z niedokrwistością pochodzenia nerkowego produkt leczniczy należy podawać dożylnie.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek szybkość przyrostu stężenia hemoglobiny powinna wynosić około 1 g/dl (0,62 mmol/l) na miesiąc i nie powinna przekraczać 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc w celu zminimalizowania ryzyka zwiększenia nadciśnienia tętniczego.

Stężenie hemoglobiny

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu, ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych lub naczyniowo-mózgowych, w tym udaru mózgu, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały znamiennych korzyści związanych z podawaniem epoetyny, gdy stężenie hemoglobiny wzrosło ponad poziom konieczny do kontrolowania objawów niedokrwistości i do uniknięcia przetaczania krwi.

U pacjentów poddawanych hemodializie wystąpiła zakrzepica przetoki, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub pacjentów z przetoką tętniczo-żylną z powikłaniami (np. stenozy, tętniaki itp.). U takich pacjentów zalecana jest wczesna rewizja przetoki i profilaktyka zakrzepicy, na przykład przez podanie kwasu acetylosalicylowego.

W pojedynczych przypadkach obserwowano hiperkaliemię, chociaż nie ustalono związku przyczynowego. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy monitorować stężenie elektrolitów w surowicy. W przypadku stwierdzenia zwiększonego lub rosnącego stężenia potasu w surowicy, oprócz właściwego leczenia hiperkaliemii należy rozważyć przerwanie stosowania epoetyny alfa do czasu wyrównania stężenia potasu w surowicy.

Często podczas hemodializy w trakcie leczenia epoetyną alfa konieczne jest zwiększenie dawki heparyny na skutek zwiększenia hematokrytu. Brak optymalnej heparynizacji może spowodować zablokowanie systemu dializacyjnego.

Z dotychczas dostępnych danych wynika, że wyrównanie niedokrwistości epoetyną alfa u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek niepoddawanych jeszcze dializie nie przyspiesza postępu niewydolności nerek.

Leczenie pacjentów z niedokrwistością wywołaną chemioterapią

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu, które stymulują głównie wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetynowe mogą ulegać ekspresji na powierzchniach komórek różnych guzów. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu zachodzi obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów. W kilku kontrolowanych badaniach nie wykazano, że epoetyny poprawiają całkowity czas przeżycia lub zmniejszają ryzyko progresji guza u pacjentów z niedokrwistością związaną z rakiem.

W kontrolowanych badaniach klinicznych zastosowanie epoetyny alfa i innych ESA wykazało:

- zmniejszoną kontrolę lokoregionalną u poddawanych radioterapii pacjentów z zaawansowanym rakiem głowy i szyi, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 14 g/dl (8,7 mmol/l),

- skrócony całkowity czas przeżycia i zwiększony odsetek zgonów związanych z progresją choroby po 4 miesiącach u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi otrzymujących chemioterapię, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),

- zwiększone ryzyko zgonu w przypadku podawania ESA w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą złośliwą, którzy nie otrzymują ani chemioterapii, ani nie są poddawani radioterapii. Czynniki stymulujące erytropoezę nie są zalecane do stosowania w tej grupie pacjentów.

W związku z powyższym, w niektórych sytuacjach klinicznych transfuzje krwi powinny być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzję o podawaniu rekombinowanej erytropoetyny należy podejmować w oparciu o ocenę stosunku korzyści i ryzyka z udziałem danego pacjenta, uwzględniając również specyficzny kontekst kliniczny. Czynniki, które należy uwzględnić w tej ocenie, powinny obejmować rodzaj nowotworu i jego stadium; stopień niedokrwistości; przewidywaną długość życia; środowisko, w którym pacjent jest leczony oraz preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).
Podczas oceny zasadności leczenia epoetyną alfa pacjentów z nowotworem otrzymujących chemioterapię (pacjenci, którzy mogą wymagać przetoczenia krwi) należy uwzględnić trwające 2 do 3 tygodni opóźnienie między podaniem epoetyny alfa a pojawieniem się erytrocytów indukowanych podaniem erytropoetyny.

Ponieważ u pacjentów z nowotworem otrzymujących środki stymulujące erytropoezę obserwowano zwiększoną częstość zaburzeń zakrzepowych (patrz punkt 4.8), należy starannie rozważyć stosunek tego ryzyka względem korzyści wynikających z leczenia (epoetyną alfa). Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z nowotworem i zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych, takich jak pacjenci z otyłością i pacjenci z zaburzeniami zakrzepowymi w wywiadzie (np. zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną). Badanie naukowe (badanie BEST) z udziałem kobiet z rakiem piersi z przerzutami miało za zadanie ustalenie, czy leczenie epoetyną alfa wykraczające poza wyrównanie

niedokrwistości może poprawić wyniki leczenia. W tym badaniu częstość zakończonych zgonem zaburzeń zakrzepowo-zatorowych była większa u pacjentek otrzymujących epoetynę alfa niż u pacjentek otrzymujących placebo (patrz punkt 5.1).

Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego w programie autologicznego przetoczenia krwi

Należy przestrzegać wszystkich specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z procedurami przedoperacyjnych autologicznych przetoczeń krwi, szczególnie z rutynowymi procedurami uzupełniania objętości krwi.

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym należy ustalić przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa przyczynę niedokrwistości i, jeśli to możliwe, wdrożyć odpowiednie leczenie. W tej populacji może występować ryzyko zaburzeń zakrzepowych i należy starannie rozważyć tę możliwość wobec korzyści wynikających z leczenia w tej grupie pacjentów.

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym powinni otrzymywać odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową, ponieważ u chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym mogą wystąpić zaburzenia zakrzepowe i naczyniowe, zwłaszcza u osób z istniejącą chorobą sercowo-naczyniową. Ponadto należy podjąć szczególne środki ostrożności u pacjentów ze skłonnością do rozwoju zakrzepicy żył głębokich. Również u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l) nie można wykluczyć, że leczenie epoetyną alfa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych/naczyniowych w okresie pooperacyjnym. Z tego względu leku nie należy stosować u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

Substancje pomocnicze

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułko-strzykawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów, że leczenie epoetyną alfa zmienia metabolizm innych produktów leczniczych. Jednak ze względu na wiązanie cyklosporyny z erytrocytami istnieje możliwość wystąpienia interakcji substancji. Jeśli epoetyna alfa podawana jest jednocześnie z cyklosporyną, należy kontrolować stężenie cyklosporyny we krwi i skorygować jej dawkę w razie zwiększenia hematokrytu.

Brak dowodów na interakcję między epoetyną alfa i czynnikiem stymulującym powstawanie granulocytów (G-CSF) lub czynnikiem stymulującym powstawanie granulocytów i makrofagów (GM-CSF) w odniesieniu do różnicowania hematologicznego lub proliferacji komórek guza uzyskanych drogą biopsji, ocenianych w badaniach *in vitro*.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania epoetyny alfa u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).
W rezultacie:

- U pacjentek z przewlekłą niewydolnością nerek produkt Binocrit należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalna korzyść przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.
- Nie zaleca się stosowania epoetyny alfa u kobiet w ciąży zakwalifikowanych do programu autologicznego przetoczenia krwi.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy egzogenna epoetyna alfa przenika do mleka ludzkiego.

Epoetynę alfa należy stosować z zachowaniem ostrożności u kobiet karmiących piersią. Należy podjąć decyzję, czy kontynuować/przerwać karmienie piersią lub czy kontynuować/przerwać podawanie epoetyny alfa, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia epoetyną alfa dla matki.

Nie zaleca się stosowania epoetyny alfa u kobiet karmiących piersią zakwalifikowanych do programu autologicznego przetoczenia krwi.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Binocrit nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U pacjentów z nowotworem i u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek najczęściej występującym działaniem niepożądanym podczas leczenia epoetyną alfa jest zależne od dawki podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego krwi. Należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi, szczególnie na początku leczenia (patrz punkt 4.4). Inne częste działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych epoetyny alfa to zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, drgawki, biegunka, nudności, ból głowy, objawy grypopodobne, gorączka, wysypka i wymioty. Objawy grypopodobne, obejmujące bóle głowy, bóle stawów, bóle mięśni i gorączkę, mogą wystąpić zwłaszcza na początku leczenia. Ich częstość może być różna w zależności od wskazania (patrz tabela niżej).

Ciężkie działania niepożądane obejmują zakrzepicę żylną i tętniczą oraz zatorowość (w tym przypadki śmiertelne), takie jak zakrzepica żył głębokich, zatory płucne, zakrzepica tętnicza (w tym zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego), zakrzepica naczyń siatkówki i zakrzepica przetoki (w tym sprzęt do dializ). Ponadto w badaniach klinicznych epoetyny alfa zgłaszano występowanie zdarzeń naczyniowo-mózgowych (w tym zawał mózgu i krwotok mózgowy) i przemijających napadów niedokrwiennych.

Zgłaszano występowanie tętniaków.

Obserwowano reakcje nadwrażliwości, obejmujące przypadki wysypki, pokrzywki, reakcję anafilaktyczną i obrzęk naczynioruchowy.

Podczas leczenia epoetyną alfa pacjentów z uprzednio prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi występował również przełom nadciśnieniowy z encefalopatią i drgawkami, wymagający natychmiastowej interwencji lekarskiej i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

Bardzo rzadko (w <1/10 000 przypadkach na pacjentorok) zgłaszano występowanie zależnej od przeciwciał aplazji czystoczerwonokrwinkowej po miesiącach lub latach leczenia epoetyną alfa (patrz punkt 4.4).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania epoetyny alfa oceniano u 142 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i u 765 pacjentów z nowotworem, uczestniczących w kontrolowanych placebo rejestracyjnych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą. Działania niepożądane zgłaszane

przez ≥ 0,2% leczonych epoetyną alfa pacjentów w tych badaniach, w dodatkowych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu są wymienione niżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Częstości określono jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działanie niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Nadpłytkowość (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zależna od przeciwciał aplazja czystoczerwonokrwinkowa[1] Nadpłytkowość (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Reakcja anafilaktyczna Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy (pacjenci z nowotworami)
	Często	Drgawki (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Ból głowy (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Udar mózgu
	Niezbyt często	Krwotok mózgowy[2] Drgawki (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zdarzenie naczyniowo-mózgowe[2] Encefalopatia nadciśnieniowa Przemijające napady niedokrwienne
Zaburzenia oka	Częstość nieznana	Zakrzepica naczyń siatkówki
Zaburzenia serca	Częstość nieznana	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zakrzepica żył głębokich[2] (pacjenci z nowotworami) 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] (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zatorowość płucna[2] (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Biegunka (pacjenci z nowotworami) 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	Ból stawów (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Ból stawów (pacjenci z nowotworami)
	Niezbyt często	Ból mięśni (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Ból 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 z nowotworami) Objawy grypopodobne (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Objawy grypopodobne (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Brak skuteczności substancji Obrzęk obwodowy Gorączka (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Częstość nieznana	Obecność przeciwciał przeciw erytropoetynie[1]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zakrzepice przetoki, w tym sprzętu do dializ (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)

[1]Częstość nie może być określona na podstawie badań klinicznych
[2] W tym przypadki zakończone zgonem.

Opis wybranych działań niepożądanych

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) może być powiązane ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu (patrz punkt 4.4).

U pacjentów poddawanych hemodializie wystąpiła zakrzepica przetoki, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub pacjentów z przetoką tętniczo-żylną z powikłaniami (np. stenozy, tętniaki itp.) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z nowotworami

U pacjentów z nowotworem, otrzymujących czynniki stymulujące erytropoezę, w tym epoetynę alfa, zgłaszano zwiększoną częstość zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz punkt 4.4).

Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym z wyjściowym stężeniem hemoglobiny w zakresie od 10 do 13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), częstość zakrzepowych zdarzeń naczyniowych (w większości zakrzepicy żył głębokich DVT) w łącznej populacji pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych wydawała się podobna w grupach otrzymujących różne dawki epoetyny alfa i grupie otrzymującej placebo, chociaż doświadczenie kliniczne jest ograniczone.

Ponadto u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (8,1 mmol/l) nie można wykluczyć, że leczenie epoetyną alfa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem naczyniowych zdarzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym.

4.9 Przedawkowanie

Indeks terapeutyczny epoetyny alfa jest bardzo szeroki. Przedawkowanie epoetyny alfa może spowodować skutki, które są nasileniem działań farmakologicznych tego hormonu. W przypadku wystąpienia nadmiernie dużych stężeń hemoglobiny lub wartości hematokrytu można wykonać flebotomię (krwioupust). W razie konieczności należy zapewnić dodatkowe leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne produkty stosowane w niedokrwistości, kod ATC: B03XA01

Binocrit jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Mechanizm działania

Erytropoetyna jest glikoproteiną, która jako czynnik stymulujący mitozę i hormon różnicujący stymuluje tworzenie erytrocytów z erytroidalnych komórek prekursorowych (komórek macierzystych).

Masa cząsteczkowa erytropoetyny wynosi 32 000 do 40 000 daltonów. Frakcja białkowa cząsteczki stanowi około 58% i składa się z 165 aminokwasów. Cztery łańcuchy węglowodanowe są połączone z cząsteczką białka przez trzy wiązania N-glikozydowe i jedno wiązanie O-glikozydowe. Epoetyna alfa uzyskana metodą inżynierii genetycznej jest glikozylowana i identyczna pod względem składu aminokwasowego i węglowodanowego z endogenną erytropoetyną ludzką, która została wyizolowana z moczu pacjentów z niedokrwistością.

Produkt Binocrit ma najwyższą czystość możliwą do uzyskania zgodnie z aktualną wiedzą. W szczególności w substancji czynnej w stężeniach stosowanych u ludzi nie są wykrywalne żadne pozostałości linii komórkowej używanej w procesie produkcji.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Skuteczność biologiczna epoetyny alfa została wykazana w różnych modelach zwierzęcych *in vivo* (szczury zdrowe i z niedokrwistością, myszy z policytemią). Po podaniu epoetyny alfa zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów oraz szybkość włączania ^{59}Fe.

W badaniach *in vitro* (hodowla komórek śledziony myszy) stwierdzono zwiększone wbudowywanie ^{3}H-tymidyny w jądrzaste komórki erytroidalne w śledzionie (ang. erythroid nucleated spleen cells) po inkubacji z epoetyną alfa.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przy użyciu hodowli komórek ludzkiego szpiku kostnego udało się wykazać, że epoetyna alfa stymuluje swoiście erytropoezę i nie wpływa na leukopoezę. Nie udało się wykryć działania cytotoksycznego epoetyny alfa na komórki szpiku kostnego.

Do trzech badań klinicznych kontrolowanych placebo włączono 721 pacjentów z nowotworami, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny: 389 pacjentów z nowotworami krwi (221 ze szpiczakiem mnogim, 144 z chłoniakiem złośliwym nieziarniczym i 24 z innymi nowotworami krwi) oraz 332 pacjentów z guzami litymi (piersi-172, narządu rodnego-64, płuc-23, gruczołu krokowego-22, przewodu pokarmowego-21 i innymi rodzajami guzów-30). Do dwóch dużych badań otwartych włączono 2697 pacjentów z nowotworem, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny, w tym 1895 z guzami litymi (piersi-683, płuc-260, narządu rodnego-174, przewodu pokarmowego-300 i innymi rodzajami guzów-478) oraz 802 pacjentów z nowotworami krwi.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 375 pacjentów z niedokrwistością z różnymi nowotworami z wyjątkiem nowotworów szpiku, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny, wykazano istotne zmniejszenie następstw związanych z niedokrwistością (np. uczucia zmęczenia, zmniejszenia energii i spadku aktywności) mierzonych za pomocą następujących narzędzi i skal: ogólna skala *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia* (FACT-An), skala oceny zmęczenia FACT-An i skala *Cancer Linear Analogue Scale* (CLAS). Dwa inne, mniejsze, randomizowane badania kliniczne kontrolowane placebo nie wykazały istotnej poprawy parametrów jakości życia ocenianej przy użyciu odpowiednio skali EORTC-QLQ-C30 lub skali CLAS.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który stymuluje głównie wytwarzanie erytrocytów. Receptory erytropoetynowe mogą ulegać ekspresji na powierzchni komórek różnych guzów.

Czas przeżycia i progresja guza były badane w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów, z czego cztery były kontrolowanymi placebo badaniami z podwójnie ślepą próbą , a jedno było badaniem otwartym. W badaniach brali udział pacjenci leczeni chemioterapią (dwa badania) lub wykorzystano populacje pacjentów, u których nie jest wskazane stosowanie czynników stymulujących erytropoezę: niedokrwistość u pacjentów z nowotworem nieleczonych chemioterapią oraz pacjenci z nowotworem w obrębie głowy i szyi poddawani radioterapii. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl (8,1 mmol/l); w pozostałych trzech badaniach 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l). W badaniu otwartym nie było różnicy w całkowitym czasie przeżycia między pacjentami leczonymi rekombinowaną ludzką erytropoetyną a produktami kontrolnymi. W czterech kontrolowanych placebo badaniach współczynnik ryzyka dla całkowitego czasu przeżycia wahał się w zakresie pomiędzy 1,25 i 2,47 na korzyść produktów kontrolnych. Badania te wykazały stałą, niewyjaśnioną, statystycznie znamienną nadmierną śmiertelność u pacjentów z niedokrwistością związaną z różnymi częstymi nowotworami, otrzymujących rekombinowaną ludzką erytropetynę, w porównaniu z produktami kontrolnymi. Całkowity czas przeżycia w badaniach nie mógł być zadowalająco wyjaśniony różnicami w częstości występowania zakrzepicy i powiązanych powikłań między pacjentami, którym podawano rekombinowaną ludzką erytropoetynę a pacjentami w grupie kontrolnej.

Przeprowadzono również analizę danych zebranych z poziomu pacjentów od ponad 13900 pacjentów z chorobą nowotworową (chemio-, radio-, chemioradioterapia lub brak terapii) uczestniczących w 53 kontrolowanych badaniach klinicznych różnych epoetyn. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia wykazała estymację punktową współczynnika ryzyka 1,06 na korzyść kontroli (95% CI: 1,00, 1,12; 53 badania i 13933 pacjentów), a dla pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących chemioterapię współczynnik ryzyka całkowitego czasu przeżycia wynosił 1,04 (95% CI: 0,97, 1,11; 38 badań i 10441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie

podwyższone względne ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę (patrz punkt 4.4).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą, 4038 niepoddawanych dializie pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i cukrzycą typu 2 oraz ze stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dl otrzymywało darbopoetynę alfa w celu osiągnięcia docelowego stężenia hemoglobiny 13 g/dl lub placebo (patrz punkt 4.4). W tym badaniu nie osiągnięto żadnego z pierwszorzędowych celów, którymi było wykazanie zmniejszenia ryzyka zgonów ze wszystkich przyczyn, chorobowości sercowo-naczyniowej lub schyłkowej choroby nerek (ESRD, ang. *End Stage Renal Disease*). Analiza pojedynczych składowych złożonych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (HR, ang. *Hazard Ratio*) (95% CI): zgon 1,05 (od 0,92 do 1,21), udar mózgu 1,92 (od 1,38 do 2,68), zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. *Congestive Heart Failure*) 0,89 (od 0,74 do 1,08), zawał serca (MI. ang. *Miocardial Infarction*) 0,96 (od 0,75 do 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia serca 0,84 (od 0,55 do 1,27), schyłkowa choroba nerek (ESRD) 1,02 (od 0,87 do 1,18).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność epoetyny alfa po podaniu podskórnym jest znacznie mniejsza niż po podaniu dożylnym: około 20%.

Eliminacja

Podanie dożylne

Pomiary stężenia epoetyny alfa po wielokrotnym podaniu dożylnym wykazały, że okres półtrwania wynosi około 4 godzin u zdrowych ochotników i jest nieco dłuższy u pacjentów z niewydolnością nerek - około 5 godzin. Okres półtrwania u dzieci wynosi około 6 godzin.

Podanie podskórne

Po wstrzyknięciu podskórnym stężenia epoetyny alfa w surowicy są znacznie mniejsze niż stężenia uzyskane po wstrzyknięciu dożylnym. Stężenia zwiększają się powoli i osiągają wartość maksymalną (C_{max}) po 12 do 18 godzin po podaniu dawki. (C_{max}) po podaniu podskórnym jest zawsze znacznie mniejsze od (C_{max}) po podaniu dożylnym (około 1/20 wartości).
Nie występuje kumulacja leku: stężenia pozostają takie same niezależnie od tego, czy były oznaczane 24 godziny po pierwszym wstrzyknięciu, czy 24 godziny po ostatnim wstrzyknięciu.
Ocena okresu półtrwania jest trudna w przypadku podania podskórnego i szacuje się, że wynosi około 24 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W niektórych nieklinicznych badaniach toksykologicznych prowadzonych na psach i szczurach (ale nie na małpach) leczenie epoetyną alfa wiązało się z subklinicznym włóknieniem szpiku kostnego (włóknienie szpiku kostnego jest znanym powikłaniem przewlekłej niewydolności nerek u ludzi i może być związane z wtórną nadczynnością przytarczyc lub nieznanymi czynnikami. Częstość włóknienia szpiku kostnego nie była zwiększona w badaniu obejmującym pacjentów poddawanych hemodializie, leczonych epoetyną alfa przez 3 lata w porównaniu z dopasowaną grupą kontrolną, złożoną z chorych dializowanych, nieleczonych epoetyną alfa).

W badaniach na zwierzętach wykazano, że epoetyna alfa podawana w dawkach tygodniowych przekraczających około 20 razy zalecaną dawkę tygodniową u ludzi, powodowała zmniejszenie masy ciała płodu, opóźnienie kostnienia i zwiększenie śmiertelności płodów. Zmiany te interpretuje się jako wtórne do zmniejszonego przyrostu masy ciała matki.

Epoetyna alfa nie powodowała żadnych zmian w badaniach mutagenności prowadzonych w hodowlach komórek bakterii i komórek ssaków oraz w teście mikrojąder prowadzonym *in vivo* u myszy.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań rakotwórczości. W literaturze istnieją sprzeczne doniesienia na temat potencjalnej istotnej roli erytropoetyn, jako czynników stymulujących proliferację guzów. Doniesienia te opierają się na wynikach badań *in vitro* prowadzonych na próbkach guzów ludzkich, ale ich znaczenie kliniczne jest niepewne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Disodu fosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Glicyna
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

W przypadku stosowania ambulatoryjnego pacjent może wyjąć produkt Binocrit z lodówki i przechowywać go w temperaturze do 25°C przez jeden ciągły okres do 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,75 ml roztworu w ampułko-strzykawkach (szkło typu I), z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony, z korkiem (guma z teflonową powierzchnią tłoczącą) zamknięte w blistrze.

Opakowanie zawiera 1 lub 6 ampułko-strzykawek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produktu Binocrit nie należy używać i należy go usunąć:
- jeśli płyn jest zabarwiony lub widoczne są pływające w nim cząstki;
- jeśli opakowanie utraciło szczelność;
- jeśli wiadomo lub istnieje przypuszczenie, że produkt został przypadkowo zamrożony lub
- jeśli doszło do uszkodzenia lodówki.

Ampułko-strzykawki są gotowe do użycia (patrz punkt 4.2). Nie wstrząsać ampułko-strzykawek. Ampułko-strzykawki mają wytłoczone pierścienie skalujące, umożliwiające częściowe użycie w razie potrzeby. Każdy pierścień skalujący odpowiada objętości 0,1 ml. Produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Należy pobierać tylko jedną dawkę produktu Binocrit ze strzykawki i usuwać niepotrzebny roztwór przed wstrzyknięciem.

Stosowanie ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę

Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega ukłuciu igłą. Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nadal naciskając tłok strzykawki wyjąć igłę z ciała pacjenta. Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po zwolnieniu tłoka.

Stosowanie ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

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

EU/1/07/410/025
EU/1/07/410/026
EU/1/07/410/051
EU/1/07/410/052

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Binocrit 40 000 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 40 000 j.m. epoetyny alfa*, co odpowiada 336,0 mikrogramom na ml

1 ampułko-strzykawka o pojemności 1 ml zawiera 40 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 336,0 mikrograma epoetyny alfa. * wytwarzanej w linii komórek CHO (ang. *Chinese Hamster Ovary*) metodami rekombinacji DNA
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (płyn do wstrzykiwań)
Przezroczysty, bezbarwny roztwór

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie niedokrwistości objawowej związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów dorosłych i pediatrycznych:

- Leczenie niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów pediatrycznych i dorosłych poddawanych hemodializie oraz pacjentów dorosłych poddawanych dializie otrzewnowej (patrz punkt 4.4).

- Leczenie ciężkiej niedokrwistości pochodzenia nerkowego, której towarzyszą objawy kliniczne u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek, która nie wymaga jeszcze leczenia dializą (patrz punkt 4.4).

Leczenie niedokrwistości i zmniejszenie ilości przetoczeń krwi u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu guzów litych, chłoniaka złośliwego lub szpiczaka mnogiego oraz pacjentów, u których przetoczenie krwi może być konieczne ze względu na stan ogólny (np. stan układu krążenia, niedokrwistość na początku chemioterapii).

Produkt Binocrit może być stosowany w celu uzyskania większej ilości krwi autologicznej u pacjentów zakwalifikowanych do programu przetoczeń. Należy rozważyć jego zastosowanie w tym wskazaniu z uwagi na doniesienia o ryzyku epizodów zakrzepowo-zatorowych. Leczenie należy stosować jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina (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 Binocrit może być stosowany w celu zmniejszenia narażenia na przetoczenia krwi allogenicznej u dorosłych pacjentów bez niedoboru żelaza przed dużymi operacjami ortopedycznymi w trybie planowym, z dużym ryzykiem powikłań po przetoczeniu krwi. Zastosowanie leku należy ograniczyć do chorych z umiarkowaną niedokrwistością (np. Hb 10-13 g/dl lub 6,2-8,1 mmol/l), gdy brak możliwości dokonania przetoczenia krwi autologicznej oraz przy przewidywanej umiarkowanej utracie krwi od 900 do 1800 ml.

W postępowaniu okołooperacyjnym należy zawsze stosować zasady dobrej praktyki zarządzania produktami krwi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem Binocrit należy rozpoczynać pod kontrolą lekarzy z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z powyższymi wskazaniami.

Dawkowanie

Leczenie niedokrwistości objawowej u pacjentów dorosłych i pediatrycznych z przewlekłą niewydolnością nerek:

U chorych z przewlekłą niewydolnością nerek produkt leczniczy należy podawać dożylnie (patrz punkt 4.4).

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz współistniejących stanów medycznych. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego pacjenta przez lekarza.

Docelowe stężenie hemoglobiny wynosi od 10 do 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) u osób dorosłych oraz od 9,5 do 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l) u pacjentów pediatrycznych.

Należy unikać utrzymującego się stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli utrzymujące się stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę epoetyny alfa o 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną alfa w dawce o 25% mniejszej od poprzednio stosowanej.
Ze względu na różnice osobnicze czasami można obserwować stężenia hemoglobiny u poszczególnych pacjentów powyżej i poniżej pożądanego poziomu.

Należy ściśle monitorować pacjentów w celu zapewnienia, że stosowana jest najmniejsza zatwierdzona dawka epoetyny alfa do uzyskania odpowiedniej kontroli niedokrwistości i objawów niedokrwistości.

Przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie należy ocenić wielkość zapasów żelaza i, w razie konieczności, podawać suplementy żelaza. Ponadto przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa należy wykluczyć inne przyczyny niedokrwistości, takie jak niedobór witaminy B_{12} lub kwasu foliowego. Brak odpowiedzi na leczenie epoetyną alfa może wynikać z następujących przyczyn: niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B_{12}; zatrucie glinem; współistniejące zakażenia; procesy zapalne lub urazy; utajona utrata krwi; hemoliza oraz zwłóknienie szpiku kostnego o różnej etiologii.

Dorośli pacjenci poddawani hemodializie:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną. Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki, należy je przeprowadzić w etapach trwających co najmniej cztery tygodnie. Na każdym etapie zwiększenie lub zmniejszenie dawki podawanej 3 razy w tygodniu powinno wynosić 25 j.m./kg.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: 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 drogą dożylną.
Dostępne dane kliniczne sugerują, że pacjenci z bardzo małym początkowym stężeniem hemoglobiny (< 6 g/dl lub < 3,75 mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci z mniej zaawansowaną wyjściową niedokrwistością (Hb > 8 g/dl lub > 5 mmol/l).

Pacjenci pediatryczni poddawani hemodializie:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną. Jeśli konieczne jest dostosowanie dawki, należy je przeprowadzać etapami, zmieniając dawkę podawaną 3 razy w tygodniu o 25 j.m./kg w odstępach co najmniej 4 tygodni, aż do uzyskania założonego celu terapeutycznego.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 9,5 i 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).
Zwykle dzieci o masie ciała poniżej 30 kg wymagają większych dawek podtrzymujących niż dzieci o masie ciała powyżej 30 kg i dorośli.

W badaniach klinicznych po 6 miesiącach leczenia obserwowano stosowanie następujących dawek podtrzymujących:

	Dawka (j.m./kg podawana 3x /tydzień)	
Masa ciała (kg)	Mediana	Zwykła dawka podtrzymująca
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Dostępne dane kliniczne sugerują, że pacjenci pediatryczni z bardzo małym początkowym stężeniem hemoglobiny (< 6,8 g/dl lub < 4,25 mmol/l) mogą wymagać większych dawek podtrzymujących niż pacjenci z większym początkowym stężeniem hemoglobiny (> 6,8 g/dl lub > 4,25 mmol/l).

Dorośli pacjenci poddawani dializie otrzewnowej:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
Dawka początkowa 50 j.m./kg 2 razy na tydzień drogą dożylną.

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 10 i 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Dawka podtrzymująca od 25 do 50 j.m./kg 2 razy na tydzień, podzielona na 2 równe wstrzyknięcia.

Pacjenci dorośli z niewydolnością nerek niewymagający jeszcze leczenia dializą:
Leczenie dzieli się na dwa etapy:

Faza wyrównania:
Dawka początkowa 50 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną, następnie w razie konieczności zwiększanie dawkowania etapami o 25 j.m./kg (przy dawkowaniu 3 razy w tygodniu), aż do osiągnięcia zamierzonego celu terapeutycznego (należy to przeprowadzać w etapach co najmniej czterotygodniowych).

Faza podtrzymująca:
Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężeń hemoglobiny na wymaganym poziomie: Hb pomiędzy 10 i 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Dawka podtrzymująca od 17 do 33 j.m./kg 3 razy w tygodniu drogą dożylną.
Dawkowanie maksymalne nie powinno przekraczać 200 j.m./kg 3 razy w tygodniu.

Pacjenci z niedokrwistością wywołaną chemioterapią:

Pacjentom z niedokrwistością (np. stężenie hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) epoetynę alfa należy podawać podskórnie. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą się różnić w zależności od wieku, płci oraz ogólnego obciążenia chorobą. Konieczna jest ocena przebiegu klinicznego i stanu danego pacjenta przez lekarza.

Ze względu na różnice osobnicze czasami można obserwować stężenia hemoglobiny u poszczególnych pacjentów powyżej i poniżej pożądanego poziomu. Wahania stężenia hemoglobiny

należy skorygować poprzez zmianę dawki, uwzględniając docelowy zakres stężenia hemoglobiny, wynoszący od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać długotrwałego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Niżej opisano wytyczne dotyczące odpowiedniego dostosowania dawki w sytuacji, gdy wartości hemoglobiny przekraczają 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Leczenie epoetyną alfa należy kontynuować przez miesiąc po zakończeniu chemioterapii.

Dawka początkowa wynosi 150 j.m./kg i jest podawana podskórnie 3 razy w tygodniu. Alternatywnie, epoetynę alfa można podać w dawce początkowej 450 j.m./kg podskórnie raz w tygodniu.

- Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o ≥ 40 000/µl względem wartości wyjściowych, należy utrzymać stosowanie dawki 150 j.m./kg 3 razy w tygodniu lub dawki 450 j.m./kg raz w tygodniu.
- Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się o mniej niż 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększy się o mniej niż 40 000/µl w stosunku do wartości wyjściowych, dawkę należy zwiększyć do 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu. Jeśli po kolejnych 4 tygodniach leczenia dawką 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu stężenie hemoglobiny zwiększy się o ≥ 1 g/dl (≥ 0,62 mmol/l) lub liczba retikulocytów zwiększy się o ≥ 40 000 komórek/µl, należy utrzymać stosowanie dawki 300 j.m./kg 3 razy w tygodniu. Jeśli jednak stężenie hemoglobiny zwiększy się o < 1 g/dl (< 0,62 mmol/l) i liczba retikulocytów zwiększy się o < 40 000 komórek/µl względem wartości wyjściowych, wystąpienie odpowiedzi na podawanie epoetyny alfa jest mało prawdopodobne i leczenie należy przerwać.

Zalecany sposób dawkowania przedstawia poniższy schemat:

150 j.m./kg 3x/tydzień
lub 450 j.m./kg raz w tygodniu

przez 4 tygodnie

Zwiększenie liczby retikulocytów o ≥ 40 000/µl

lub zwiększenie Hb o ≥ 1 g/dl

Docelowe stężenie Hb
(≤ 12 g/dl)

Zwiększenie liczby retikulocytów o ≥ 40 000/µl
lub zwiększenie Hb o ≥ 1 g/dl

Zwiększenie liczby retikulocytów o
< 40 000/µl
i zwiększenie Hb o < 1 g/dl

300 j.m./kg
3x/tydzień
przez 4 tygodnie

Zwiększenie liczby retikulocytów o
< 40 000/µl
i zwiększenie Hb o < 1 g/dl

Przerwać leczenie

Należy ściśle monitorować pacjentów, by zapewnić, że stosuje się najmniejszą zatwierdzoną dawkę epoetyny alfa do uzyskania odpowiedniego opanowania objawów niedokrwistości.

Dostosowanie dawkowania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny w zakresie 10 g/dl-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l):
Jeśli stężenie hemoglobiny wzrasta o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc lub jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę epoetyny alfa o około 25 do 50%. Jeśli stężenie hemoglobiny przekracza 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy przerwać leczenie aż do zmniejszenia się do poziomu poniżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) i następnie ponownie rozpocząć leczenie epoetyną alfa w dawce o 25% mniejszej od poprzedniej dawki.

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

Produkt Binocrit należy podawać dożylnie.

W okresie pobierania krwi produkt Binocrit należy podawać po zakończeniu procedury pobrania krwi.

Pacjenci z łagodną niedokrwistością (hematokryt 33-39%), wymagający przygotowania zapasu ≥ 4 jednostek krwi, powinni być leczeni produktem Binocrit w dawce 600 j.m./kg masy ciała 2 razy na tydzień przez 3 tygodnie przed zabiegiem chirurgicznym. Stosując ten schemat udało się pobrać ≥ 4 jednostki krwi od 81% pacjentów leczonych epoetyną alfa w porównaniu z 37% pacjentów, u

których stosowano placebo. Terapia epoetyną alfa zmniejszała ryzyko konieczności podania krwi homologicznej o 50% w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi epoetyny alfa.

Wszyscy pacjenci leczeni produktem Binocrit powinni otrzymywać odpowiednie dawki żelaza (np. 200 mg żelaza na dobę, doustnie) przez cały okres leczenia. Podawanie żelaza należy rozpocząć jak najwcześniej, nawet kilka tygodni przed początkiem programu transfuzji autologicznych, aby uzyskać duży zapas żelaza przed rozpoczęciem leczenia produktem Binocrit.

Pacjenci dorośli zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym:

Należy stosować podskórną drogę podania.

Zalecana dawka epoetyny alfa wynosi 600 j.m./kg, podawana co tydzień przez trzy tygodnie (dni -21, -14 i -7) przed operacją i w dniu operacji (dzień 0). Jeśli istnieją wskazania do skrócenia czasu przygotowania do operacji poniżej trzech tygodni, epoetynę alfa należy podawać w dawce 300 j.m./kg raz na dobę przez 10 kolejnych dni przed operacją, w dniu operacji i przez cztery dni po operacji. Jeśli w badaniach hematologicznych w okresie przedoperacyjnym stężenie hemoglobiny osiągnie wartość 15 g/dl (9,38 mmol/l) lub większą, podawanie epoetyny alfa należy przerwać i nie podawać kolejnych dawek.

Należy starannie sprawdzić, czy na początku leczenia u pacjentów nie występuje niedobór żelaza.

Wszyscy chorzy leczeni epoetyną alfa powinni otrzymywać w trakcie leczenia właściwą suplementację żelaza (np. doustna substytucja żelaza w dawce 200 mg Fe^{2+} na dobę). W celu uzyskania odpowiednich zapasów żelaza suplementację żelaza należy w miarę możliwości rozpocząć przed leczeniem epoetyną alfa.

Sposób podawania

Podobnie jak w przypadku innych produktów przeznaczonych do wstrzykiwań należy sprawdzić, czy roztwór nie zawiera stałych cząstek lub czy nie nastąpiła zmiana jego zabarwienia. Produkt Binocrit jest produktem sterylnym, ale nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Podawać wymaganą ilość. Produktu leczniczego nie wolno podawać w infuzji dożylnej ani mieszać z innymi produktami leczniczymi (inne informacje, patrz punkt 6.6).

Wstrzyknięcie dożylne: przez co najmniej jedną do pięciu minut, w zależności od dawki całkowitej. U chorych poddawanych hemodializie lek można podać w szybkim wstrzyknięciu (bolusie) w trakcie sesji dializoterapii przez odpowiedni port żylny w linii dializacyjnej. Alternatywnie, wstrzyknięcie można wykonać na koniec sesji dializoterapii przez dren igły wprowadzonej do przetoki, a następnie wstrzyknąć 10 ml izotonicznego roztworu soli fizjologicznej w celu przepłukania drenu i zapewnienia zadowalającego wstrzyknięcia leku do krwiobiegu.
Wolniejsze podanie jest preferowane u chorych, którzy reagują na leczenie wystąpieniem objawów grypopodobnych.

Wstrzyknięcie podskórne: zwykle podczas jednego wstrzyknięcia nie należy przekraczać maksymalnej objętości 1 ml. W przypadku większych objętości wstrzyknięcie należy wykonać w więcej niż jedno miejsce.
Wstrzyknięcia wykonuje się w kończyny lub przednią ścianę brzucha.

W sytuacjach, w których lekarz określa, że pacjent lub opiekun może bezpiecznie i skutecznie podawać produkt Binocrit podskórnie, należy zapewnić instrukcję dotyczącą prawidłowej dawki i sposobu podawania.

„Instrukcje samodzielnego wykonywania wstrzyknięcia” można znaleźć na końcu ulotki dla pacjenta.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

- Produktu Binocrit ani innych produktów erytropoetyny nie należy podawać chorym, u których po leczeniu którąkolwiek erytropoetyną wystąpiła wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa (*Pure Red Cell Aplasia* – PRCA) (patrz punkt 4.4 - Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa).

- Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze.

- Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego, którzy nie mogą z różnych przyczyn otrzymywać właściwej profilaktyki przeciwzakrzepowej.

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

Zastosowanie epoetyny alfa u chorych zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym, którzy nie biorą udziału w programie autologicznej transfuzji krwi, jest przeciwwskazane u pacjentów z zaawansowaną chorobą tętnic wieńcowych, obwodowych, szyjnych lub mózgowych, w tym u chorych ze świeżym zawałem serca lub epizodem mózgowo-naczyniowym.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Informacje ogólne

U wszystkich pacjentów otrzymujących epoetynę alfa należy starannie monitorować ciśnienie tętnicze krwi i w razie konieczności podjąć leczenie w celu kontroli ciśnienia krwi. Epoetynę alfa należy stosować ostrożnie u chorych z nieleczonym, niewłaściwie leczonym lub słabo kontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Konieczne może być dodanie lub zwiększenie dawek leków przeciwnadciśnieniowych. Leczenie epoetyną alfa należy przerwać w przypadku nadciśnienia tętniczego niepoddającego się kontroli.

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

U otrzymujących epoetynę alfa pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i nowotworem należy regularnie kontrolować stężenia hemoglobiny do chwili osiągnięcia stabilnego poziomu, a następnie dokonywać pomiarów okresowych.

U wszystkich pacjentów należy ściśle kontrolować stężenie hemoglobiny ze względu na potencjalnie zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i śmierci, jeśli pacjenci są leczeni przy stężeniach hemoglobiny powyżej stężenia docelowego dla danego wskazania do stosowania.

Podczas leczenia epoetyną alfa może wystąpić zależne od dawki umiarkowane zwiększenie liczby płytek krwi, utrzymujące się w prawidłowym zakresie. Zjawisko to zmniejsza się w trakcie dalszego leczenia. Ponadto zgłaszano trombocytozę powyżej prawidłowego zakresu. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi podczas pierwszych 8 tygodni leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa należy uwzględnić wszystkie inne przyczyny niedokrwistości (niedobór żelaza, hemoliza, utrata krwi, niedobory witaminy B_{12} lub kwasu foliowego) i rozpocząć ich leczenie. W większości przypadków stężenie ferrytyny w surowicy zmniejsza się wraz ze zwiększeniem hematokrytu. W celu uzyskania optymalnej odpowiedzi na epoetynę alfa należy zapewnić odpowiednie zapasy żelaza w ustroju:
- u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których stężenie ferrytyny w surowicy wynosi poniżej 100 ng/ml, zaleca się suplementację żelaza, np. 200-300 mg Fe^{2+}/dobę doustnie (100-200 mg Fe^{2+}/dobę u pacjentów pediatrycznych)
- u wszystkich pacjentów z nowotworami, u których wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się doustną suplementację żelaza w dawce 200-300 mg Fe^{2+}/dobę.

W przypadku podejmowania decyzji o zwiększeniu dawki epoetyny alfa u chorych z nowotworami należy również starannie rozważyć wszystkie powyższe dodatkowe czynniki niedokrwistości.

Bardzo rzadko u pacjentów leczonych epoetyną alfa obserwowano rozwój lub nasilenie porfirii. Epoetynę alfa należy stosować z zachowaniem ostrożności u pacjentów z porfirią.

W celu poprawy możliwości identyfikacji czynników stymulujących erytropoezę (ang. *erythropoiesis-stimulating agents*, ESA) nazwę podawanego ESA należy wyraźnie zanotować (lub określić) w aktach pacjenta.

Przestawianie pacjentów z jednego leku z grupy ESA na inny należy wykonywać wyłącznie pod właściwym nadzorem.

Wybiórcza aplazja czerwonokrwinkowa (PRCA)

PRCA zależna od przeciwciał była bardzo rzadko opisywana po leczeniu erytropoetyną podawaną podskórnie przez miesiące lub lata, głównie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. Zgłaszano również przypadki u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C leczonych interferonem i rybawiryną podczas równoczesnego stosowania epoetyn. Produkt Binocrit nie jest dopuszczony do leczenia niedokrwistości związanej z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

U pacjentów, u których wystąpi nagły brak skuteczności leku, określany jako zmniejszenie stężenia hemoglobiny (o 1 do 2 g/dl lub 0,62 do 1,25 mmol/l na miesiąc) ze zwiększeniem liczby wymaganych przetoczeń, należy skontrolować liczbę retikulocytów i zbadać typowe przyczyny braku odpowiedzi na leczenie (np. niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B_{12}, zatrucie glinem, zakażenie lub zapalenie, utrata krwi i hemoliza).

Paradoksalne zmniejszenie stężenia hemoglobiny i rozwój ciężkiej niedokrwistości powiązanej z małą liczbą retikulocytów powinny prowadzić do przerwania leczenia produktem Binocrit i oznaczenia przeciwciał przeciwko erytropoetynie. Należy również rozważyć wykonanie badania szpiku kostnego celem rozpoznania PRCA.

Nie należy rozpoczynać innego leczenia ESA ze względu na ryzyko reakcji krzyżowej.

Leczenie niedokrwistości objawowej u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży z przewlekłą niewydolnością nerek

Dane o immunogenności produktu Binocrit w przypadku podania podskórnego pacjentom zagrożonym PRCA zależną od przeciwciał (tzn. pacjentom z niedokrwistością pochodzenia nerkowego) są niewystarczające. Z tego powodu pacjentom z niedokrwistością pochodzenia nerkowego produkt leczniczy należy podawać dożylnie.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek szybkość przyrostu stężenia hemoglobiny powinna wynosić około 1 g/dl (0,62 mmol/l) na miesiąc i nie powinna przekraczać 2 g/dl (1,25 mmol/l) na miesiąc w celu zminimalizowania ryzyka zwiększenia nadciśnienia tętniczego.

Stężenie hemoglobiny

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek podtrzymywane stężenie hemoglobiny nie powinno przekroczyć górnej granicy docelowego stężenia hemoglobiny, zgodnie z zaleceniami w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu, ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych lub naczyniowo-mózgowych, w tym udaru mózgu, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały znamiennych korzyści związanych z podawaniem epoetyny, gdy stężenie hemoglobiny wzrosło ponad poziom konieczny do kontrolowania objawów niedokrwistości i do uniknięcia przetaczania krwi.

U pacjentów poddawanych hemodializie wystąpiła zakrzepica przetoki, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub pacjentów z przetoką tętniczo-żylną z powikłaniami (np. stenozy, tętniaki itp.). U takich pacjentów zalecana jest wczesna rewizja przetoki i profilaktyka zakrzepicy, na przykład przez podanie kwasu acetylosalicylowego.

W pojedynczych przypadkach obserwowano hiperkaliemię, chociaż nie ustalono związku przyczynowego. U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek należy monitorować stężenie elektrolitów w surowicy. W przypadku stwierdzenia zwiększonego lub rosnącego stężenia potasu w surowicy, oprócz właściwego leczenia hiperkaliemii należy rozważyć przerwanie stosowania epoetyny alfa do czasu wyrównania stężenia potasu w surowicy.

Często podczas hemodializy w trakcie leczenia epoetyną alfa konieczne jest zwiększenie dawki heparyny na skutek zwiększenia hematokrytu. Brak optymalnej heparynizacji może spowodować zablokowanie systemu dializacyjnego.

Z dotychczas dostępnych danych wynika, że wyrównanie niedokrwistości epoetyną alfa u dorosłych pacjentów z niewydolnością nerek niepoddawanych jeszcze dializie nie przyspiesza postępu niewydolności nerek.

Leczenie pacjentów z niedokrwistością wywołaną chemioterapią

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu, które stymulują głównie wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetynowe mogą ulegać ekspresji na powierzchniach komórek różnych guzów. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu zachodzi obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów. W kilku kontrolowanych badaniach nie wykazano, że epoetyny poprawiają całkowity czas przeżycia lub zmniejszają ryzyko progresji guza u pacjentów z niedokrwistością związaną z rakiem.

W kontrolowanych badaniach klinicznych zastosowanie epoetyny alfa i innych ESA wykazało:

- zmniejszoną kontrolę lokoregionalną u poddawanych radioterapii pacjentów z zaawansowanym rakiem głowy i szyi, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny powyżej 14 g/dl (8,7 mmol/l),

- skrócony całkowity czas przeżycia i zwiększony odsetek zgonów związanych z progresją choroby po 4 miesiącach u pacjentów z przerzutowym rakiem piersi otrzymujących chemioterapię, gdy ESA podawano w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),

- zwiększone ryzyko zgonu w przypadku podawania ESA w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą złośliwą, którzy nie otrzymują ani chemioterapii, ani nie są poddawani radioterapii. Czynniki stymulujące erytropoezę nie są zalecane do stosowania w tej grupie pacjentów.

W związku z powyższym, w niektórych sytuacjach klinicznych transfuzje krwi powinny być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzję o podawaniu rekombinowanej erytropoetyny należy podejmować w oparciu o ocenę stosunku korzyści i ryzyka z udziałem danego pacjenta, uwzględniając również specyficzny kontekst kliniczny. Czynniki, które należy uwzględnić w tej ocenie, powinny obejmować rodzaj nowotworu i jego stadium; stopień niedokrwistości; przewidywaną długość życia; środowisko, w którym pacjent jest leczony oraz preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).
Podczas oceny zasadności leczenia epoetyną alfa pacjentów z nowotworem otrzymujących chemioterapię (pacjenci, którzy mogą wymagać przetoczenia krwi) należy uwzględnić trwające 2 do 3 tygodni opóźnienie między podaniem epoetyny alfa a pojawieniem się erytrocytów indukowanych podaniem erytropoetyny.

Ponieważ u pacjentów z nowotworem otrzymujących środki stymulujące erytropoezę obserwowano zwiększoną częstość zaburzeń zakrzepowych (patrz punkt 4.8), należy starannie rozważyć stosunek tego ryzyka względem korzyści wynikających z leczenia (epoetyną alfa). Dotyczy to zwłaszcza pacjentów z nowotworem i zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych, takich jak pacjenci z otyłością i pacjenci z zaburzeniami zakrzepowymi w wywiadzie (np. zakrzepicą żył głębokich lub zatorowością płucną). Badanie naukowe (badanie BEST) z udziałem kobiet z rakiem piersi z przerzutami miało za zadanie ustalenie, czy leczenie epoetyną alfa wykraczające poza wyrównanie

niedokrwistości może poprawić wyniki leczenia. W tym badaniu częstość zakończonych zgonem zaburzeń zakrzepowo-zatorowych była większa u pacjentek otrzymujących epoetynę alfa niż u pacjentek otrzymujących placebo (patrz punkt 5.1).

Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego w programie autologicznego przetoczenia krwi

Należy przestrzegać wszystkich specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności związanych z procedurami przedoperacyjnych autologicznych przetoczeń krwi, szczególnie z rutynowymi procedurami uzupełniania objętości krwi.

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym należy ustalić przed rozpoczęciem leczenia epoetyną alfa przyczynę niedokrwistości i, jeśli to możliwe, wdrożyć odpowiednie leczenie. W tej populacji może występować ryzyko zaburzeń zakrzepowych i należy starannie rozważyć tę możliwość wobec korzyści wynikających z leczenia w tej grupie pacjentów.

Pacjenci zakwalifikowani do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym powinni otrzymywać odpowiednią profilaktykę przeciwzakrzepową, ponieważ u chorych poddawanych zabiegom chirurgicznym mogą wystąpić zaburzenia zakrzepowe i naczyniowe, zwłaszcza u osób z istniejącą chorobą sercowo-naczyniową. Ponadto należy podjąć szczególne środki ostrożności u pacjentów ze skłonnością do rozwoju zakrzepicy żył głębokich. Również u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l) nie można wykluczyć, że leczenie epoetyną alfa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń zakrzepowych/naczyniowych w okresie pooperacyjnym. Z tego względu leku nie należy stosować u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

Substancje pomocnicze

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na ampułko-strzykawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów, że leczenie epoetyną alfa zmienia metabolizm innych produktów leczniczych. Jednak ze względu na wiązanie cyklosporyny z erytrocytami istnieje możliwość wystąpienia interakcji substancji. Jeśli epoetyna alfa podawana jest jednocześnie z cyklosporyną, należy kontrolować stężenie cyklosporyny we krwi i skorygować jej dawkę w razie zwiększenia hematokrytu.

Brak dowodów na interakcję między epoetyną alfa i czynnikiem stymulującym powstawanie granulocytów (G-CSF) lub czynnikiem stymulującym powstawanie granulocytów i makrofagów (GM-CSF) w odniesieniu do różnicowania hematologicznego lub proliferacji komórek guza uzyskanych drogą biopsji, ocenianych w badaniach *in vitro*.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania epoetyny alfa u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).
W rezultacie:

- U pacjentek z przewlekłą niewydolnością nerek produkt Binocrit należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy potencjalna korzyść przewyższa potencjalne ryzyko dla płodu.
- Nie zaleca się stosowania epoetyny alfa u kobiet w ciąży zakwalifikowanych do programu autologicznego przetoczenia krwi.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy egzogenna epoetyna alfa przenika do mleka ludzkiego.

Epoetynę alfa należy stosować z zachowaniem ostrożności u kobiet karmiących piersią. Należy podjąć decyzję, czy kontynuować/przerwać karmienie piersią lub czy kontynuować/przerwać podawanie epoetyny alfa, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia epoetyną alfa dla matki.

Nie zaleca się stosowania epoetyny alfa u kobiet karmiących piersią zakwalifikowanych do programu autologicznego przetoczenia krwi.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Binocrit nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

U pacjentów z nowotworem i u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek najczęściej występującym działaniem niepożądanym podczas leczenia epoetyną alfa jest zależne od dawki podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego krwi. Należy kontrolować ciśnienie tętnicze krwi, szczególnie na początku leczenia (patrz punkt 4.4). Inne częste działania niepożądane obserwowane w badaniach klinicznych epoetyny alfa to zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna, drgawki, biegunka, nudności, ból głowy, objawy grypopodobne, gorączka, wysypka i wymioty. Objawy grypopodobne, obejmujące bóle głowy, bóle stawów, bóle mięśni i gorączkę, mogą wystąpić zwłaszcza na początku leczenia. Ich częstość może być różna w zależności od wskazania (patrz tabela niżej).

Ciężkie działania niepożądane obejmują zakrzepicę żylną i tętniczą oraz zatorowość (w tym przypadki śmiertelne), takie jak zakrzepica żył głębokich, zatory płucne, zakrzepica tętnicza (w tym zawał mięśnia sercowego i niedokrwienie mięśnia sercowego), zakrzepica naczyń siatkówki i zakrzepica przetoki (w tym sprzęt do dializ). Ponadto w badaniach klinicznych epoetyny alfa zgłaszano występowanie zdarzeń naczyniowo-mózgowych (w tym zawał mózgu i krwotok mózgowy) i przemijających napadów niedokrwiennych.

Zgłaszano występowanie tętniaków.

Obserwowano reakcje nadwrażliwości, obejmujące przypadki wysypki, pokrzywki, reakcję anafilaktyczną i obrzęk naczynioruchowy.

Podczas leczenia epoetyną alfa pacjentów z uprzednio prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym krwi występował również przełom nadciśnieniowy z encefalopatią i drgawkami, wymagający natychmiastowej interwencji lekarskiej i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe kłujące bóle głowy o typie migreny, które mogą być sygnałem ostrzegawczym.

Bardzo rzadko (w <1/10 000 przypadkach na pacjentorok) zgłaszano występowanie zależnej od przeciwciał aplazji czystoczerwonokrwinkowej po miesiącach lub latach leczenia epoetyną alfa (patrz punkt 4.4).

Ogólny profil bezpieczeństwa stosowania epoetyny alfa oceniano u 142 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i u 765 pacjentów z nowotworem, uczestniczących w kontrolowanych placebo rejestracyjnych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą. Działania niepożądane zgłaszane

przez ≥ 0,2% leczonych epoetyną alfa pacjentów w tych badaniach, w dodatkowych badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu są wymienione niżej według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości.

Tabelaryczna lista działań niepożądanych

Częstości określono jako: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1 000); bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość**	**Działanie niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Nadpłytkowość (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zależna od przeciwciał aplazja czystoczerwonokrwinkowa[1] Nadpłytkowość (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Reakcja anafilaktyczna Nadwrażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy (pacjenci z nowotworami)
	Często	Drgawki (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Ból głowy (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Udar mózgu
	Niezbyt często	Krwotok mózgowy[2] Drgawki (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zdarzenie naczyniowo-mózgowe[2] Encefalopatia nadciśnieniowa Przemijające napady niedokrwienne
Zaburzenia oka	Częstość nieznana	Zakrzepica naczyń siatkówki
Zaburzenia serca	Częstość nieznana	Zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	Często	Zakrzepica żył głębokich[2] (pacjenci z nowotworami) 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] (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Zatorowość płucna[2] (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Nudności
	Często	Biegunka (pacjenci z nowotworami) 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	Ból stawów (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Ból stawów (pacjenci z nowotworami)
	Niezbyt często	Ból mięśni (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Ból 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 z nowotworami) Objawy grypopodobne (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)
	Często	Objawy grypopodobne (pacjenci z nowotworami)
	Częstość nieznana	Brak skuteczności substancji Obrzęk obwodowy Gorączka (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek) Reakcja w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Częstość nieznana	Obecność przeciwciał przeciw erytropoetynie[1]
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Często	Zakrzepice przetoki, w tym sprzętu do dializ (pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek)

[1]Częstość nie może być określona na podstawie badań klinicznych
[2] W tym przypadki zakończone zgonem.

Opis wybranych działań niepożądanych

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l) może być powiązane ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym zgonu (patrz punkt 4.4).

U pacjentów poddawanych hemodializie wystąpiła zakrzepica przetoki, szczególnie u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub pacjentów z przetoką tętniczo-żylną z powikłaniami (np. stenozy, tętniaki itp.) (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z nowotworami

U pacjentów z nowotworem, otrzymujących czynniki stymulujące erytropoezę, w tym epoetynę alfa, zgłaszano zwiększoną częstość zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (patrz punkt 4.4).

Pacjenci przygotowywani do zabiegu chirurgicznego

U pacjentów zakwalifikowanych do dużych operacji ortopedycznych w trybie planowym z wyjściowym stężeniem hemoglobiny w zakresie od 10 do 13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), częstość zakrzepowych zdarzeń naczyniowych (w większości zakrzepicy żył głębokich DVT) w łącznej populacji pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych wydawała się podobna w grupach otrzymujących różne dawki epoetyny alfa i grupie otrzymującej placebo, chociaż doświadczenie kliniczne jest ograniczone.

Ponadto u pacjentów z wyjściowym stężeniem hemoglobiny > 13 g/dl (8,1 mmol/l) nie można wykluczyć, że leczenie epoetyną alfa może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem naczyniowych zdarzeń zakrzepowych w okresie pooperacyjnym.

4.9 Przedawkowanie

Indeks terapeutyczny epoetyny alfa jest bardzo szeroki. Przedawkowanie epoetyny alfa może spowodować skutki, które są nasileniem działań farmakologicznych tego hormonu. W przypadku wystąpienia nadmiernie dużych stężeń hemoglobiny lub wartości hematokrytu można wykonać flebotomię (krwioupust). W razie konieczności należy zapewnić dodatkowe leczenie podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne produkty stosowane w niedokrwistości, kod ATC: B03XA01

Binocrit jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

Mechanizm działania

Erytropoetyna jest glikoproteiną, która jako czynnik stymulujący mitozę i hormon różnicujący stymuluje tworzenie erytrocytów z erytroidalnych komórek prekursorowych (komórek macierzystych).

Masa cząsteczkowa erytropoetyny wynosi 32 000 do 40 000 daltonów. Frakcja białkowa cząsteczki stanowi około 58% i składa się z 165 aminokwasów. Cztery łańcuchy węglowodanowe są połączone z cząsteczką białka przez trzy wiązania N-glikozydowe i jedno wiązanie O-glikozydowe. Epoetyna alfa uzyskana metodą inżynierii genetycznej jest glikozylowana i identyczna pod względem składu aminokwasowego i węglowodanowego z endogenną erytropoetyną ludzką, która została wyizolowana z moczu pacjentów z niedokrwistością.

Produkt Binocrit ma najwyższą czystość możliwą do uzyskania zgodnie z aktualną wiedzą. W szczególności w substancji czynnej w stężeniach stosowanych u ludzi nie są wykrywalne żadne pozostałości linii komórkowej używanej w procesie produkcji.

Rezultat działania farmakodynamicznego

Skuteczność biologiczna epoetyny alfa została wykazana w różnych modelach zwierzęcych *in vivo* (szczury zdrowe i z niedokrwistością, myszy z policytemią). Po podaniu epoetyny alfa zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów oraz szybkość włączania ^{59}Fe.

W badaniach *in vitro* (hodowla komórek śledziony myszy) stwierdzono zwiększone wbudowywanie ^{3}H-tymidyny w jądrzaste komórki erytroidalne w śledzionie (ang. erythroid nucleated spleen cells) po inkubacji z epoetyną alfa.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przy użyciu hodowli komórek ludzkiego szpiku kostnego udało się wykazać, że epoetyna alfa stymuluje swoiście erytropoezę i nie wpływa na leukopoezę. Nie udało się wykryć działania cytotoksycznego epoetyny alfa na komórki szpiku kostnego.

Do trzech badań klinicznych kontrolowanych placebo włączono 721 pacjentów z nowotworami, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny: 389 pacjentów z nowotworami krwi (221 ze szpiczakiem mnogim, 144 z chłoniakiem złośliwym nieziarniczym i 24 z innymi nowotworami krwi) oraz 332 pacjentów z guzami litymi (piersi-172, narządu rodnego-64, płuc-23, gruczołu krokowego-22, przewodu pokarmowego-21 i innymi rodzajami guzów-30). Do dwóch dużych badań otwartych włączono 2697 pacjentów z nowotworem, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny, w tym 1895 z guzami litymi (piersi-683, płuc-260, narządu rodnego-174, przewodu pokarmowego-300 i innymi rodzajami guzów-478) oraz 802 pacjentów z nowotworami krwi.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, obejmującym 375 pacjentów z niedokrwistością z różnymi nowotworami z wyjątkiem nowotworów szpiku, otrzymujących chemioterapię bez pochodnych platyny, wykazano istotne zmniejszenie następstw związanych z niedokrwistością (np. uczucia zmęczenia, zmniejszenia energii i spadku aktywności) mierzonych za pomocą następujących narzędzi i skal: ogólna skala *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia* (FACT-An), skala oceny zmęczenia FACT-An i skala *Cancer Linear Analogue Scale* (CLAS). Dwa inne, mniejsze, randomizowane badania kliniczne kontrolowane placebo nie wykazały istotnej poprawy parametrów jakości życia ocenianej przy użyciu odpowiednio skali EORTC-QLQ-C30 lub skali CLAS.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który stymuluje głównie wytwarzanie erytrocytów. Receptory erytropoetynowe mogą ulegać ekspresji na powierzchni komórek różnych guzów.

Czas przeżycia i progresja guza były badane w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów, z czego cztery były kontrolowanymi placebo badaniami z podwójnie ślepą próbą , a jedno było badaniem otwartym. W badaniach brali udział pacjenci leczeni chemioterapią (dwa badania) lub wykorzystano populacje pacjentów, u których nie jest wskazane stosowanie czynników stymulujących erytropoezę: niedokrwistość u pacjentów z nowotworem nieleczonych chemioterapią oraz pacjenci z nowotworem w obrębie głowy i szyi poddawani radioterapii. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl (8,1 mmol/l); w pozostałych trzech badaniach 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l). W badaniu otwartym nie było różnicy w całkowitym czasie przeżycia między pacjentami leczonymi rekombinowaną ludzką erytropoetyną a produktami kontrolnymi. W czterech kontrolowanych placebo badaniach współczynnik ryzyka dla całkowitego czasu przeżycia wahał się w zakresie pomiędzy 1,25 i 2,47 na korzyść produktów kontrolnych. Badania te wykazały stałą, niewyjaśnioną, statystycznie znamienną nadmierną śmiertelność u pacjentów z niedokrwistością związaną z różnymi częstymi nowotworami, otrzymujących rekombinowaną ludzką erytropetynę, w porównaniu z produktami kontrolnymi. Całkowity czas przeżycia w badaniach nie mógł być zadowalająco wyjaśniony różnicami w częstości występowania zakrzepicy i powiązanych powikłań między pacjentami, którym podawano rekombinowaną ludzką erytropoetynę a pacjentami w grupie kontrolnej.

Przeprowadzono również analizę danych zebranych z poziomu pacjentów od ponad 13900 pacjentów z chorobą nowotworową (chemio-, radio-, chemioradioterapia lub brak terapii) uczestniczących w 53 kontrolowanych badaniach klinicznych różnych epoetyn. Metaanaliza danych dotyczących całkowitego czasu przeżycia wykazała estymację punktową współczynnika ryzyka 1,06 na korzyść kontroli (95% CI: 1,00, 1,12; 53 badania i 13933 pacjentów), a dla pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących chemioterapię współczynnik ryzyka całkowitego czasu przeżycia wynosił 1,04 (95% CI: 0,97, 1,11; 38 badań i 10441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie

podwyższone względne ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę (patrz punkt 4.4).

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu z podwójnie ślepą próbą, 4038 niepoddawanych dializie pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek i cukrzycą typu 2 oraz ze stężeniem hemoglobiny ≤ 11 g/dl otrzymywało darbopoetynę alfa w celu osiągnięcia docelowego stężenia hemoglobiny 13 g/dl lub placebo (patrz punkt 4.4). W tym badaniu nie osiągnięto żadnego z pierwszorzędowych celów, którymi było wykazanie zmniejszenia ryzyka zgonów ze wszystkich przyczyn, chorobowości sercowo-naczyniowej lub schyłkowej choroby nerek (ESRD, ang. *End Stage Renal Disease*). Analiza pojedynczych składowych złożonych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (HR, ang. *Hazard Ratio*) (95% CI): zgon 1,05 (od 0,92 do 1,21), udar mózgu 1,92 (od 1,38 do 2,68), zastoinowa niewydolność serca (CHF, ang. *Congestive Heart Failure*) 0,89 (od 0,74 do 1,08), zawał serca (MI. ang. *Miocardial Infarction*) 0,96 (od 0,75 do 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia serca 0,84 (od 0,55 do 1,27), schyłkowa choroba nerek (ESRD) 1,02 (od 0,87 do 1,18).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Biodostępność epoetyny alfa po podaniu podskórnym jest znacznie mniejsza niż po podaniu dożylnym: około 20%.

Eliminacja

Podanie dożylne

Pomiary stężenia epoetyny alfa po wielokrotnym podaniu dożylnym wykazały, że okres półtrwania wynosi około 4 godzin u zdrowych ochotników i jest nieco dłuższy u pacjentów z niewydolnością nerek - około 5 godzin. Okres półtrwania u dzieci wynosi około 6 godzin.

Podanie podskórne

Po wstrzyknięciu podskórnym stężenia epoetyny alfa w surowicy są znacznie mniejsze niż stężenia uzyskane po wstrzyknięciu dożylnym. Stężenia zwiększają się powoli i osiągają wartość maksymalną (C_{max}) po 12 do 18 godzin po podaniu dawki. (C_{max}) po podaniu podskórnym jest zawsze znacznie mniejsze od (C_{max}) po podaniu dożylnym (około 1/20 wartości).
Nie występuje kumulacja leku: stężenia pozostają takie same niezależnie od tego, czy były oznaczane 24 godziny po pierwszym wstrzyknięciu, czy 24 godziny po ostatnim wstrzyknięciu.
Ocena okresu półtrwania jest trudna w przypadku podania podskórnego i szacuje się, że wynosi około 24 godzin.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W niektórych nieklinicznych badaniach toksykologicznych prowadzonych na psach i szczurach (ale nie na małpach) leczenie epoetyną alfa wiązało się z subklinicznym włóknieniem szpiku kostnego (włóknienie szpiku kostnego jest znanym powikłaniem przewlekłej niewydolności nerek u ludzi i może być związane z wtórną nadczynnością przytarczyc lub nieznanymi czynnikami. Częstość włóknienia szpiku kostnego nie była zwiększona w badaniu obejmującym pacjentów poddawanych hemodializie, leczonych epoetyną alfa przez 3 lata w porównaniu z dopasowaną grupą kontrolną, złożoną z chorych dializowanych, nieleczonych epoetyną alfa).

W badaniach na zwierzętach wykazano, że epoetyna alfa podawana w dawkach tygodniowych przekraczających około 20 razy zalecaną dawkę tygodniową u ludzi, powodowała zmniejszenie masy ciała płodu, opóźnienie kostnienia i zwiększenie śmiertelności płodów. Zmiany te interpretuje się jako wtórne do zmniejszonego przyrostu masy ciała matki.

Epoetyna alfa nie powodowała żadnych zmian w badaniach mutagenności prowadzonych w hodowlach komórek bakterii i komórek ssaków oraz w teście mikrojąder prowadzonym *in vivo* u myszy.

Nie przeprowadzono długoterminowych badań rakotwórczości. W literaturze istnieją sprzeczne doniesienia na temat potencjalnej istotnej roli erytropoetyn, jako czynników stymulujących proliferację guzów. Doniesienia te opierają się na wynikach badań *in vitro* prowadzonych na próbkach guzów ludzkich, ale ich znaczenie kliniczne jest niepewne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu diwodorofosforan dwuwodny
Disodu fosforan dwuwodny
Sodu chlorek
Glicyna
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań
Kwas solny (do ustalenia pH)
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C - 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

W przypadku stosowania ambulatoryjnego pacjent może wyjąć produkt Binocrit z lodówki i przechowywać go w temperaturze do 25°C przez jeden ciągły okres do 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

1 ml roztworu w ampułko-strzykawkach (szkło typu I), z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony, z korkiem (guma z teflonową powierzchnią tłoczącą) zamknięte w blistrze.

Opakowanie zawiera 1 lub 6 ampułko-strzykawek.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Produktu Binocrit nie należy używać i należy go usunąć:
- jeśli płyn jest zabarwiony lub widoczne są pływające w nim cząstki;
- jeśli opakowanie utraciło szczelność;
- jeśli wiadomo lub istnieje przypuszczenie, że produkt został przypadkowo zamrożony lub
- jeśli doszło do uszkodzenia lodówki.

Ampułko-strzykawki są gotowe do użycia (patrz punkt 4.2). Nie wstrząsać ampułko-strzykawek. Ampułko-strzykawki mają wytłoczone pierścienie skalujące, umożliwiające częściowe użycie w razie potrzeby. Każdy pierścień skalujący odpowiada objętości 0,1 ml. Produkt jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku. Należy pobierać tylko jedną dawkę produktu Binocrit ze strzykawki i usuwać niepotrzebny roztwór przed wstrzyknięciem.

Stosowanie ampułko-strzykawki z osłoną zabezpieczającą igłę

Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po wykonaniu wstrzyknięcia, co zapobiega ukłuciu igłą. Nie ma to wpływu na normalne działanie strzykawki. Powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nadal naciskając tłok strzykawki wyjąć igłę z ciała pacjenta. Osłona zabezpieczająca zakrywa igłę po zwolnieniu tłoka.

Stosowanie ampułko-strzykawki bez osłony zabezpieczającej igłę

Podać dawkę zgodnie ze standardowym protokołem.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

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

EU/1/07/410/025
EU/1/07/410/026
EU/1/07/410/051
EU/1/07/410/052

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 sierpnia 2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Rentschler Biotechnologie GmbH
Erwin-Rentschler-Strasse 21
D-88471 Laupheim
Niemcy

Lek Pharmaceuticals d.d.
Kolodvorska 27
SI-1234 Menges
Słowenia

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

- **Oficjalne zwalnianie serii**

Zgodnie z Artykułem 114 Dyrektywy 2001/83/EC, oficjalne zwalnianie serii będzie przeprowadzane przez laboratorium państwowe lub przez laboratorium wyznaczone do tego celu.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, by system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, przedstawiony w module 1.8.1 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu był zorganizowany i prawidłowo funkcjonował przed dopuszczeniem i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem (RMP)

Podmiot odpowiedzialny podejmie działania wyszczególnione w planie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych zgodnie z wersją RMP (ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie produktu leczniczego (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskano nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciągu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.

PSUR

Okresowy raport o bezpieczeństwie (PSUR) należy przedstawiać co rok do czasu innego uzgodnienia z CHMP.

- **WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU**

Nie dotyczy.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Binocrit 1000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Epoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml zawiera 1000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 8,4 mikrograma epoetyny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, glicyna, polisorbat 80, kwas solny (do regulacji pH), sodu wodorotlenek (do regulacji pH) i woda do wstrzykiwań.
Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
1 ampułko-strzykawka 0,5 ml
6 ampułko-strzykawek 0,5 ml
1 ampułko-strzykawka 0,5 ml z osłoną zabezpieczającą igłę
6 ampułko-strzykawek 0,5 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podania podskórnego i dożylnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2ºC - 8ºC).
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Austria

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/410/001
EU/1/07/410/002
EU/1/07/410/027
EU/1/07/410/028

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Binocrit 1000 j.m./0,5 ml

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA/STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Binocrit 1000 j.m./0,5 ml do wstrzykiwań

Epoetyna alfa
iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Binocrit 2000 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Epoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ampułko-strzykawka o pojemności 1 ml zawiera 2000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 16,8 mikrograma epoetyny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, glicyna, polisorbat 80, kwas solny (do regulacji pH), sodu wodorotlenek (do regulacji pH) i woda do wstrzykiwań.
Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
1 ampułko-strzykawka 1 ml
6 ampułko-strzykawek 1 ml
1 ampułko-strzykawka 1 ml z osłoną zabezpieczającą igłę
6 ampułko-strzykawek 1 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podania podskórnego i dożylnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2ºC - 8ºC).
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Austria

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/410/003
EU/1/07/410/004
EU/1/07/410/029
EU/1/07/410/030

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Binocrit 2000 j.m./1 ml

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA/STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Binocrit 2000 j.m./1 ml do wstrzykiwań

Epoetyna alfa
iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Binocrit 3000 j.m./0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Epoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,3 ml zawiera 3000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 25,2 mikrograma epoetyny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, glicyna, polisorbat 80, kwas solny (do regulacji pH), sodu wodorotlenek (do regulacji pH) i woda do wstrzykiwań.
Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
1 ampułko-strzykawka 0,3 ml
6 ampułko-strzykawek 0,3 ml
1 ampułko-strzykawka 0,3 ml z osłoną zabezpieczającą igłę
6 ampułko-strzykawek 0,3 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podania podskórnego i dożylnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2ºC - 8ºC).
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Austria

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/410/005
EU/1/07/410/006
EU/1/07/410/031
EU/1/07/410/032

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Binocrit 3000 j.m./0,3 ml

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA/STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Binocrit 3000 j.m./0,3 ml do wstrzykiwań

Epoetyna alfa
iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Binocrit 4000 j.m./0,4 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Epoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,4 ml zawiera 4000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 33,6 mikrograma epoetyny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, glicyna, polisorbat 80, kwas solny (do regulacji pH), sodu wodorotlenek (do regulacji pH) i woda do wstrzykiwań.
Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
1 ampułko-strzykawka 0,4 ml
6 ampułko-strzykawek 0,4 ml
1 ampułko-strzykawka 0,4 ml z osłoną zabezpieczającą igłę
6 ampułko-strzykawek 0,4 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podania podskórnego i dożylnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2ºC - 8ºC).
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Austria

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/410/007
EU/1/07/410/008
EU/1/07/410/033
EU/1/07/410/034

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Binocrit 4000 j.m./0,4 ml

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA/STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Binocrit 4000 j.m./0,4 ml do wstrzykiwań

Epoetyna alfa
iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Binocrit 5000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Epoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml zawiera 5000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 42,0 mikrogramom epoetyny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, glicyna, polisorbat 80, kwas solny (do regulacji pH), sodu wodorotlenek (do regulacji pH) i woda do wstrzykiwań.
Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
1 ampułko-strzykawka 0,5 ml
6 ampułko-strzykawek 0,5 ml
1 ampułko-strzykawka 0,5 ml z osłoną zabezpieczającą igłę
6 ampułko-strzykawek 0,5 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podania podskórnego i dożylnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2ºC - 8ºC).
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Austria

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/410/009
EU/1/07/410/010
EU/1/07/410/035
EU/1/07/410/036

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Binocrit 5000 j.m./0,5 ml

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA/STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Binocrit 5000 j.m./0,5 ml do wstrzykiwań

Epoetyna alfa
iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Binocrit 6000 j.m./0,6 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Epoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,6 ml zawiera 6000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 50,4 mikrograma epoetyny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, glicyna, polisorbat 80, kwas solny (do regulacji pH), sodu wodorotlenek (do regulacji pH) i woda do wstrzykiwań.
Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
1 ampułko-strzykawka 0,6 ml
6 ampułko-strzykawek 0,6 ml
1 ampułko-strzykawka 0,6 ml z osłoną zabezpieczającą igłę
6 ampułko-strzykawek 0,6 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podania podskórnego i dożylnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2ºC - 8ºC).
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Austria

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/410/011
EU/1/07/410/012
EU/1/07/410/037
EU/1/07/410/038

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Binocrit 6000 j.m./0,6 ml

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA/STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Binocrit 6000 j.m./0,6 ml do wstrzykiwań

Epoetyna alfa
iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Binocrit 7000 j.m./0,7 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Epoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,7 ml zawiera 7000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 58,8 mikrograma epoetyny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, glicyna, polisorbat 80, kwas solny (do regulacji pH), sodu wodorotlenek (do regulacji pH) i woda do wstrzykiwań.
Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
1 ampułko-strzykawka 0,7 ml
6 ampułko-strzykawek 0,7 ml
1 ampułko-strzykawka 0,7 ml z osłoną zabezpieczającą igłę
6 ampułko-strzykawek 0,7 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podania podskórnego i dożylnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2ºC - 8ºC).
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Austria

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/410/017
EU/1/07/410/018
EU/1/07/410/039
EU/1/07/410/040

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Binocrit 7000 j.m./0,7 ml

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA/STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Binocrit 7000 j.m./0,7 ml do wstrzykiwań

Epoetyna alfa
iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Binocrit 8000 j.m./0,8 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Epoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,8 ml zawiera 8000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 67,2 mikrograma epoetyny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, glicyna, polisorbat 80, kwas solny (do regulacji pH), sodu wodorotlenek (do regulacji pH) i woda do wstrzykiwań.
Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
1 ampułko-strzykawka 0,8 ml
6 ampułko-strzykawek 0,8 ml
1 ampułko-strzykawka 0,8 ml z osłoną zabezpieczającą igłę
6 ampułko-strzykawek 0,8 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podania podskórnego i dożylnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2ºC - 8ºC).
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Austria

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/410/013
EU/1/07/410/014
EU/1/07/410/041
EU/1/07/410/042

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Binocrit 8000 j.m./0,8 ml

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA/STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Binocrit 8000 j.m./0,8 ml do wstrzykiwań

Epoetyna alfa
iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Binocrit 9000 j.m./0,9 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Epoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,9 ml zawiera 9000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 75,6 mikrograma epoetyny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, glicyna, polisorbat 80, kwas solny (do regulacji pH), sodu wodorotlenek (do regulacji pH) i woda do wstrzykiwań.
Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
1 ampułko-strzykawka 0,9 ml
6 ampułko-strzykawek 0,9 ml
1 ampułko-strzykawka 0,9 ml z osłoną zabezpieczającą igłę
6 ampułko-strzykawek 0,9 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podania podskórnego i dożylnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2ºC - 8ºC).
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Austria

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/410/019
EU/1/07/410/020
EU/1/07/410/043
EU/1/07/410/044

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Binocrit 9000 j.m./0,9 ml

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA/STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Binocrit 9000 j.m./0,9 ml do wstrzykiwań

Epoetyna alfa
iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Binocrit 10 000 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Epoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ampułko-strzykawka o pojemności 1 ml zawiera 10 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 84,0 mikrogramom epoetyny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, glicyna, polisorbat 80, kwas solny (do regulacji pH), sodu wodorotlenek (do regulacji pH) i woda do wstrzykiwań.
Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
1 ampułko-strzykawka 1 ml
6 ampułko-strzykawek 1 ml
1 ampułko-strzykawka 1 ml z osłoną zabezpieczającą igłę
6 ampułko-strzykawek 1 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podania podskórnego i dożylnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2ºC - 8ºC).
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Austria

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/410/015
EU/1/07/410/016
EU/1/07/410/045
EU/1/07/410/046

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Binocrit 10 000 j.m./1 ml

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA/STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Binocrit 10 000 j.m./1 ml do wstrzykiwań

Epoetyna alfa
iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Binocrit 20 000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Epoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml zawiera 20 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 168,0 mikrogramom epoetyny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, glicyna, polisorbat 80, kwas solny (do regulacji pH), sodu wodorotlenek (do regulacji pH) i woda do wstrzykiwań.
Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
1 ampułko-strzykawka 0,5 ml
6 ampułko-strzykawek 0,5 ml
1 ampułko-strzykawka 0,5 ml z osłoną zabezpieczającą igłę
6 ampułko-strzykawek 0,5 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podania podskórnego i dożylnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2ºC - 8ºC).
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Austria

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/410/021
EU/1/07/410/022
EU/1/07/410/047
EU/1/07/410/048

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Binocrit 20 000 j.m./0,5 ml

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA/STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Binocrit 20 000 j.m./0,5 ml do wstrzykiwań

Epoetyna alfa
iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Binocrit 30 000 j.m./0,75 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Epoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ampułko-strzykawka o pojemności 0,75 ml zawiera 30 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 252,0 mikrogramom epoetyny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, glicyna, polisorbat 80, kwas solny (do regulacji pH), sodu wodorotlenek (do regulacji pH) i woda do wstrzykiwań.
Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
1 ampułko-strzykawka 0,75 ml
6 ampułko-strzykawek 0,75 ml
1 ampułko-strzykawka 0,75 ml z osłoną zabezpieczającą igłę
6 ampułko-strzykawek 0,75 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podania podskórnego i dożylnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2ºC - 8ºC).
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Austria

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/410/023
EU/1/07/410/024
EU/1/07/410/049
EU/1/07/410/050

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Binocrit 30 000 j.m./0,75 ml

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA/STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Binocrit 30 000 j.m./0,75 ml do wstrzykiwań

Epoetyna alfa
iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Binocrit 40 000 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Epoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH)

1 ampułko-strzykawka o pojemności 1 ml zawiera 40 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 336,0 mikrogramom epoetyny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, glicyna, polisorbat 80, kwas solny (do regulacji pH), sodu wodorotlenek (do regulacji pH) i woda do wstrzykiwań.
Inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
1 ampułko-strzykawka 1 ml
6 ampułko-strzykawek 1 ml
1 ampułko-strzykawka 1 ml z osłoną zabezpieczającą igłę
6 ampułko-strzykawek 1 ml z osłoną zabezpieczającą igłę

5. SPOSÓB I DROGA(I) PODANIA

Do podania podskórnego i dożylnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nie wstrząsać.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2ºC - 8ºC).
Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Austria

12. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/410/025
EU/1/07/410/026
EU/1/07/410/051
EU/1/07/410/052

13. NUMER SERII

Nr serii

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Binocrit 40 000 j.m./1 ml

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA/STRZYKAWKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA(I) PODANIA

Binocrit 40 000 j.m./1 ml do wstrzykiwań

Epoetyna alfa
iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Binocrit 1000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Binocrit 2000 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Binocrit 3000 j.m./0,3 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Binocrit 4000 j.m./0,4 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Binocrit 5000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Binocrit 6000 j.m./0,6 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Binocrit 7000 j.m./0,7 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Binocrit 8000 j.m./0,8 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Binocrit 9000 j.m./0,9 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Binocrit 10 000 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Binocrit 20 000 j.m./0,5 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Binocrit 30 000 j.m./0,75 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Binocrit 40 000 j.m./1 ml roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Epoetyna alfa

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki w razie jakichkolwiek wątpliwości.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielegniarce.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Binocrit i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Binocrit
3. Jak stosować lek Binocrit
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Binocrit
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Binocrit i w jakim celu się go stosuje

Binocrit zawiera epoetynę alfa – białko, które pobudza szpik kostny do wytwarzania większej liczby krwinek czerwonych, zawierających hemoglobinę (substancję odpowiedzialną za transport tlenu). Epoetyna alfa jest kopią ludzkiego białka – erytropoetyny i działa w taki sam sposób.

Binocrit stosuje się w leczeniu objawowej niedokrwistości spowodowanej chorobą nerek:

- u dzieci poddawanych hemodializie;
- u dorosłych poddawanych hemodializie lub dializie otrzewnowej;
- u dorosłych z ciężką niedokrwistością, niepoddawanych jeszcze dializom (podawany we wstrzyknięciu dożylnym).

Jeśli pacjent ma chorobę nerek, może u niego występować niedobór krwinek czerwonych na skutek braku wytwarzania przez nerki wystarczającej ilości erytropoetyny (koniecznej do tworzenia krwinek czerwonych). Binocrit stosuje się w celu pobudzenia szpiku kostnego do wytwarzania większej liczby krwinek czerwonych.

Binocrit stosuje się w leczeniu niedokrwistości, jeśli pacjent jest poddawany chemioterapii z powodu guzów litych, chłoniaka złośliwego lub szpiczaka mnogiego (raka szpiku kostnego) i lekarz stwierdzi, że pacjent bardzo potrzebuje przetoczenia krwi. Binocrit może zmniejszyć zapotrzebowanie na przetaczanie krwi.

Binocrit stosuje się u osób z umiarkowaną niedokrwistością, które oddają pewną ilość krwi przed zabiegiem chirurgicznym tak, aby można było im ją podać podczas lub po operacji . Ponieważ Binocrit pobudza wytwarzanie krwinek czerwonych, lekarz może pobrać od tych osób więcej krwi.

Binocrit można stosować u dorosłych z umiarkowaną niedokrwistością, poddawanych dużej operacji ortopedycznej (na przykład operacji rekonstrukcji biodra lub kolana), aby zmniejszyć możliwe zapotrzebowanie na transfuzję krwi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Binocrit

Kiedy nie stosować leku Binocrit:

- **jeśli pacjent ma uczulenie (nadwrażliwość)** na epoetynę alfa lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6);
- **jeśli u pacjenta zdiagnozowano wybiórczą aplazję czerwonokrwinkową** (szpik kostny nie jest w stanie wytwarzać wystarczającej liczby krwinek czerwonych) po uprzednim leczeniu jakimkolwiek lekiem pobudzającym wytwarzanie krwinek czerwonych (w tym lekiem Binocrit), patrz punkt 4;
- **jeśli pacjent ma wysokie ciśnienie tętnicze krwi**, które nie jest właściwie kontrolowane lekami;
- **jeśli pacjenta zakwalifikowano do dużej operacji ortopedycznej** (takiej jak operacja kolana lub biodra) i pacjent:
  - ma ciężką chorobę serca;
  - ma ciężkie zaburzenia żył i tętnic;
  - niedawno przebył zawał serca lub udar mózgu;
  - nie może przyjmować leków rozrzedzających krew.

  Lek ten może nie być odpowiedni dla pacjenta. Należy przedyskutować tę sprawę z lekarzem prowadzącym. Podczas stosowania leku Binocrit niektóre osoby muszą stosować leki zmniejszające ryzyko powstawania zakrzepów krwi. **Jeśli pacjent nie może przyjmować leków zapobiegających tworzeniu się zakrzepów, nie wolno u niego stosować leku Binocrit;**
- w celu pobudzenia wytwarzania krwinek czerwonych (po to, by lekarze mogli pobrać więcej krwi od pacjenta), **jeśli pacjentowi nie można przetoczyć jego własnej krwi** podczas zabiegu chirurgicznego lub po nim.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Binocrit należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
Ważne, aby powiedzieć lekarzowi, jeśli którakolwiek z poniższych sytuacji dotyczy pacjenta. Wówczas pacjent nadal może kwalifikować się do przyjmowania leku Binocrit, lecz najpierw należy przedyskutować to z lekarzem prowadzącym.

Jeśli pacjent ma lub miał którekolwiek z poniższych schorzeń:

- **choroba serca, w tym dławica piersiowa;**
- **wysokie ciśnienie tętnicze krwi;**
- **zakrzepy krwi** lub zwiększone ryzyko ich powstania (na przykład u pacjentów z nadwagą, cukrzycą lub u pacjentów unieruchomionych przez dłuższy czas z powodu przebytej operacji lub choroby);

- **napady padaczkowe** lub drgawki;
- **niedokrwistość z innych przyczyn;**
- **choroba wątroby;**
- **porfiria (rzadka choroba krwi).**

Jeśli pacjent choruje na raka, powinien mieć świadomość, że produkty pobudzające wytwarzanie krwinek czerwonych (takie jak Binocrit) teoretycznie mogą u niego nasilać postęp choroby nowotworowej.
W zależności od indywidualnej sytuacji pacjenta, potrzebne może być przetoczenie krwi. Należy omówić to z lekarzem prowadzącym.

Lekarz sprawdzi, czy stężenie hemoglobiny we krwi pacjenta nie przekracza określonej wartości, ponieważ duże stężenie hemoglobiny może narazić pacjenta na wystąpienie zaburzeń serca lub naczyń krwionośnych oraz może zwiększać ryzyko zawału serca, udaru mózgu i zgonu.

Jeśli pacjent choruje na wirusowe zapalenie wątroby typu C, otrzymuje interferon i rybawirynę, należy to omówić z lekarzem, ponieważ skojarzenie epoetyny alfa z interferonem i rybawiryną prowadziło w rzadkich przypadkach do utraty działania i rozwoju choroby zwanej aplazją czystoczerwonokrwinkową (PRCA), ciężkiej postaci niedokrwistości. Binocrit nie jest dopuszczony do leczenia niedokrwistości związanej z wirusowym zapaleniem wątroby typu C.

Jeśli pacjent trafi do szpitala, kliniki lub uda się do lekarza rodzinnego, powinien poinformować o otrzymywaniu leku Binocrit. Może mieć to wpływ na inne rodzaje leczenia lub wyniki badań.

Inne leki i Binocrit

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Binocrit zazwyczaj nie oddziałuje z innymi lekami, ale należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych obecnie (lub ostatnio) lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Jeśli pacjent przyjmuje lek zwany cyklosporyną (stosowany np. po przeszczepieniu nerki), lekarz może zlecić podczas stosowania leku Binocrit badania krwi w celu sprawdzenia stężenia cyklosporyny.

Preparaty żelaza i inne leki krwiotwórcze mogą zwiększyć skuteczność leku Binocrit. Lekarz prowadzący zdecyduje, czy pacjent powinien je przyjmować.

Należy zachować szczególną ostrożność stosując inne leki pobudzające wytwarzanie krwinek czerwonych

Binocrit jest jednym z grupy produktów pobudzających wytwarzanie krwinek czerwonych w sposób podobny do ludzkiego białka – erytropoetyny. Pracownik służby zdrowia zanotuje zawsze dokładną nazwę produktu stosowanego przez pacjenta.

Jeśli podczas leczenia pacjent otrzyma lek z tej grupy, lecz inny niż Binocrit, należy porozmawiać z lekarzem lub farmaceutą przed jego zastosowaniem.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Ważne jest, aby powiedzieć lekarzowi, jeśli którakolwiek z poniższych sytuacji dotyczy pacjentki. Pacjentka może nadal kwalifikować się do stosowania leku Binocrit, ale należy omówić to najpierw z lekarzem:
- jeśli pacjentka jest w ciąży lub istnieje podejrzenie, że jest w ciąży;
- jeśli pacjentka karmi piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie obserwowano wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

Binocrit zawiera sód:

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

3. Jak stosować lek Binocrit

Lekarz prowadzący wykonał badania krwi i zdecydował, że pacjent potrzebuje leku Binocrit. Leczenie z zastosowaniem leku Binocrit należy rozpoczynać pod nadzorem lekarza z doświadczeniem w leczeniu pacjentów z chorobami wymagającymi użycia tego leku.

Binocrit może być podawany we wstrzyknięciu:
- **albo** do żyły lub rurki prowadzącej do żyły (dożylnie);
- **albo** pod skórę (podskórnie).

Lekarz zdecyduje o sposobie wstrzykiwania leku Binocrit. Zazwyczaj wstrzyknięcia wykonuje lekarz, pielęgniarka lub inny pracownik służby zdrowia. Niektóre osoby – w zależności od tego, z jakiego powodu wymagają podawania leku Binocrit – mogą później nauczyć się wstrzykiwać sobie lek podskórnie; patrz *Instrukcje samodzielnego wykonywania wstrzyknięcia* na końcu ulotki.

Podawana dawka leku Binocrit zależy od masy ciała pacjenta wyrażonej w kilogramach. Na wybór przez lekarza właściwej dawki leku wpływa także przyczyna niedokrwistości.

Lekarz będzie systematycznie sprawdzał ciśnienie tętnicze krwi pacjenta w trakcie stosowania leku Binocrit.

Osoby z chorobą nerek

- Lekarz prowadzący będzie utrzymywał u pacjenta stężenie hemoglobiny między 10 a 12 g/dl, ponieważ duże stężenie hemoglobiny może zwiększać ryzyko powstawania zakrzepów krwi i zgonu.
- **Zazwyczaj stosowana dawka początkowa** leku Binocrit dla dorosłych i dzieci wynosi 50 j.m. na kilogram (/kg) masy ciała, podawanych trzy razy w tygodniu. Pacjentom poddanym dializie otrzewnowej Binocrit podaje się dwa razy w tygodniu.
- Dorosłym i dzieciom Binocrit podaje się we wstrzyknięciu do żyły (dożylnie) lub przez rurkę wprowadzoną do żyły. Pacjentom z chorobą nerek nie należy wstrzykiwać leku Binocrit pod skórę (podskórnie).
- Lekarz prowadzący będzie zlecał systematyczne badania krwi, aby przekonać się, w jakim stopniu niedokrwistość reaguje na lek u danego pacjenta, i może modyfikować dawkę, zazwyczaj co cztery tygodnie.
- Po wyleczeniu niedokrwistości lekarz prowadzący będzie w dalszym ciągu systematycznie kontrolował krew pacjenta i może dalej dostosowywać dawkę leku, aby utrzymać odpowiedź organizmu na leczenie.
- W celu poprawy skuteczności leczenia pacjent może otrzymywać leki uzupełniające żelazo przed rozpoczęciem stosowania leku Binocrit oraz w trakcie terapii.
- Jeśli pacjent jest leczony dializami przed rozpoczęciem stosowania leku Binocrit, schemat dializ może wymagać modyfikacji. Lekarz prowadzący podejmie decyzję w tej sprawie.

Dorośli poddawani chemioterapii

- Lekarz może rozpocząć stosowanie leku Binocrit, jeśli stężenie hemoglobiny u pacjenta wynosi 10 g/dl lub mniej.
- Lekarz prowadzący będzie utrzymywał stężenie hemoglobiny u pacjenta między 10 a 12 g/dl, ponieważ duże stężenie hemoglobiny może zwiększać ryzyko powstawania zakrzepów krwi i zgonu.
- Dawka początkowa wynosi **albo** 150 j.m. na kg masy ciała trzy razy w tygodniu **albo** 450 j.m. na kg masy ciała raz w tygodniu.

- Binocrit podaje się we wstrzyknięciu podskórnym.
- Lekarz zleci badania krwi i może dostosować dawkę w zależności od tego, jak pacjent reaguje na leczenie niedokrwistości lekiem Binocrit.
- W celu poprawy skuteczności leczenia pacjent może otrzymać leki uzupełniające żelazo przed rozpoczęciem terapii lekiem Binocrit oraz w jej trakcie.
- Podawanie leku Binocrit będzie zazwyczaj kontynuowane przez miesiąc po zakończeniu chemioterapii.

Dorośli oddający krew dla siebie

- **Zazwyczaj stosowana dawka** wynosi 600 j.m. na kilogram masy ciała dwa razy w tygodniu.
- Binocrit podaje się we wstrzyknięciu do żyły w ciągu 3 tygodni przed zabiegiem chirurgicznym, po oddaniu krwi przez pacjenta.
- W celu poprawy skuteczności leczenia pacjent może otrzymywać leki uzupełniające żelazo przed rozpoczęciem terapii lekiem Binocrit oraz w trakcie jej trwania.

Dorośli zakwalifikowani do dużej operacji ortopedycznej

- **Zalecana dawka** wynosi 600 j.m. na kilogram masy ciała, podawanych raz w tygodniu.
- Binocrit podaje się we wstrzyknięciu pod skórę przez trzy tygodnie przed zabiegiem i w dniu zabiegu.
- Jeśli ze względów medycznych konieczne jest skrócenie okresu przed zabiegiem, podaje się dawkę dobową 300 j.m./kg mc. przez 10 kolejnych dni przed zabiegiem, w dniu zabiegu, a następnie przez cztery kolejne dni zaraz po operacji.
- Jeśli badania krwi przed zabiegiem wykażą za duże stężenie hemoglobiny, leczenie zostanie przerwane.
- W celu poprawy skuteczności leczenia pacjent może otrzymywać leki uzupełniające żelazo przed rozpoczęciem terapii lekiem Binocrit oraz w trakcie jej trwania.

Instrukcja wstrzykiwania leku Binocrit pod skórę

Uwaga: Jeśli pacjent choruje na nerki, Binocrit należy podawać we wstrzyknięciu dożylnym. Nie wolno podawać go we wstrzyknięciu pod skórę (podskórnie).

- Nie należy podejmować prób samodzielnego wstrzykiwania leku bez wcześniejszego przeszkolenia przez lekarza lub pielęgniarkę.
- Binocrit należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki.
- Należy upewnić się, że we wstrzyknięciu podawana jest ilość płynu zgodna z zaleceniami lekarza lub pielęgniarki.
- Binocrit należy stosować tylko wtedy, gdy był właściwie przechowywany – patrz punkt 5.
- Przed zastosowaniem należy pozostawić strzykawkę z lekiem Binocrit aż do osiągnięcia temperatury pokojowej. Zajmuje to zazwyczaj od 15 do 30 minut. Zawartość strzykawki należy wykorzystać w ciągu 3 dni od momentu wyjęcia z lodówki.

Z jednej strzykawki podawać wyłącznie jedną dawkę leku Binocrit.

Ilość leku podawana w jednym wstrzyknięciu w jakiekolwiek jedno miejsce wynosi zwykle nie więcej niż jeden mililitr (1 ml).

Binocrit podaje się sam i nie miesza się go z innymi płynami do wstrzykiwań.

Nie wstrząsać strzykawek z lekiem Binocrit. Długie, intensywne wstrząsanie może zaszkodzić produktowi. Jeśli produkt był mocno wstrząsany, nie wolno go stosować.

Instrukcje dotyczące samodzielnego wstrzykiwania leku Binocrit znajdują się na końcu ulotki.

Wstrzyknięcie większej niż zalecana dawki leku Binocrit

Jeśli pacjent uważa, że wstrzyknięta dawka leku Binocrit była zbyt duża, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Wystąpienie działań niepożądanych z przedawkowania leku Binocrit jest mało prawdopodobne.

Pominięcie zastosowania leku Binocrit

Następne wstrzyknięcie należy wykonać jak najszybciej po przypomnieniu sobie o tym. Jeśli następne wstrzyknięcie jest zaplanowane w ciągu jednego dnia, należy pominąć zapomniane wstrzyknięcie i postępować według normalnego schematu dawkowania. Nie należy wykonywać podwójnych wstrzyknięć.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, pielęgniarki lubfarmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

W przypadku zauważenia jakiegokolwiek z działań wymienionych na tej liście należy **niezwłocznie poinformować lekarza lub pielęgniarkę**.

Bardzo częste działania niepożądane
Mogą występować częściej niż u 1 na 10 osób stosujących Binocrit.

- **Objawy grypopodobne**, takie jak ból głowy, bóle (również długotrwałe) stawów, gorączka, uczucie osłabienia, zmęczenie i zawroty głowy. Mogą być one częstsze na początku leczenia. Jeśli objawy takie występują podczas wstrzyknięcia dożylnego, wolniejsze wstrzyknięcie może pomóc w ich uniknięciu w przyszłości.

Częste działania niepożądane
Mogą występować rzadziej niż u 1 na 10 osób stosujących Binocrit.

- **Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi** u pacjentów z nowotworami i u pacjentów z niedokrwistością objawową wywołaną chorobą nerek. **Bóle głowy**, zwłaszcza nagłe, kłujące bóle głowy o typie migreny, **uczucie splątania lub drgawki** mogą być objawami nagłego zwiększenia ciśnienia tętniczego krwi. Wymaga to pilnego leczenia. Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi może wymagać leczenia innymi lekami (lub dostosowania leków już zażywanych na wysokie ciśnienie tętnicze krwi).
- **Ból w klatce piersiowej, duszność, bolesny obrzęk nogi**, które mogą być objawami zakrzepów krwi (zakrzepicy).
- **Wysypka skórna i obrzęk wokół oczu**, które mogą wynikać z reakcji alergicznej.

Jeśli pacjent jest poddawany hemodializie:

- **Zakrzepy** (zakrzepica) mogą wytworzyć się w przetoce do dializy. Jest to bardziej prawdopodobne, jeśli pacjent ma niskie ciśnienie tętnicze krwi lub jeśli w obrębie przetoki występują powikłania.
- **Zakrzepy** mogą powstawać również w systemie do hemodializy. Lekarz może podjąć decyzję o zwiększeniu dawki heparyny podczas dializy.

Bardzo rzadkie działania niepożądane
Mogą występować rzadziej niż u 1 na 10 000 osób stosujących lek Binocrit.

- **Objawy aplazji czystoczerwonokrwinkowej (PRCA)**

PRCA oznacza niezdolność szpiku kostnego do wytwarzania wystarczającej ilości czerwonych krwinek. PRCA może prowadzić do **nagłej i ciężkiej niedokrwistości**. **Objawy to:**

- **niezwykłe zmęczenie;**
- **zawroty głowy;**
- **duszność.**

PRCA była bardzo rzadko opisywana po miesiącach lub latach leczenia epoetyną alfa i innymi lekami pobudzającymi wytwarzanie czerwonych krwinek u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek.

U pacjentów poddawanych hemodializie może zwiększyć się, zwłaszcza na początku leczenia, liczba małych krwinek (zwanych płytkami krwi), które prawidłowo biorą udział w tworzeniu zakrzepu. Lekarz przeprowadzi odpowiednie badanie.

Może wystąpić **zaczerwienienie, pieczenie i ból w miejscu wstrzyknięcia**.

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

5. Jak przechowywać lek Binocrit

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Przechowywać i przewozić w stanie schłodzonym (2°C - 8°C).
- Nie zamrażać.
- Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
- Lek Binocrit można wyjąć z lodówki i przechowywać w temperaturze pokojowej (do 25°C) nie dłużej niż przez 3 dni. Jeśli strzykawka została wyjęta z lodówki i osiągnęła temperaturę pokojową (do 25°C), jej zawartość musi być zużyta w ciągu 3 dni lub należy ją wyrzucić.

Nie wolno używać tego leku

- jeśli płyn jest zabarwiony lub widoczne są pływające w nim cząstki;
- jeśli opakowanie utraciło szczelność;
- po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie i pudełku po literach EXP lub po napisie Termin ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca;
- jeśli wiadomo lub istnieje przypuszczenie, że lek został przypadkowo zamrożony;
- jeśli doszło do uszkodzenia lodówki.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Binocrit

- Substancją czynną leku jest epoetyna alfa (odnośnie ilości, patrz tabela niżej).
- **Pozostałe składniki leku to**: sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwuwodny, sodu chlorek, glicyna, polisorbat 80, kwas solny (do ustalenia pH), sodu wodorotlenek (do ustalenia pH) i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Binocrit i co zawiera opakowanie

Lek Binocrit jest przejrzystym, bezbarwnym roztworem do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Ampułko-strzykawki są zamknięte w szczelnym blistrze.

Postać	Postaci z podaniem ilości na objętość odpowiednio do mocy leku	Ilość epoetyny alfa
Ampułko-strzykawki*	2 000 j.m./ml:	
	1 000 j.m./0,5 ml	8,4 mikrograma
	2 000 j.m./1 ml	16,8 mikrograma
	10 000 j.m./ml:	
	3 000 j.m./0,3 ml	25,2 mikrograma
	4 000 j.m./0,4 ml	33,6 mikrograma
	5 000 j.m./0,5 ml	42,0 mikrograma
	6 000 j.m./0,6 ml	50,4 mikrograma
	7 000 j.m./0,7 ml	58,8 mikrograma
	8 000 j.m./0,8 ml	67,2 mikrograma
	9 000 j.m./0,9 ml	75,6 mikrograma
	10 000 j.m./1 ml	84,0 mikrograma
	40 000 j.m./ml:	
	20 000 j.m./0,5 ml	168,0 mikrograma
	30 000 j.m./0,75 ml	252,0 mikrograma
	40 000 j.m./1 ml	336,0 mikrograma

*Opakowanie po 1 lub 6 ampułko-strzykawek z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv-sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България
Търговско представителство „Сандоз д.д.“
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 221 421 611

Danmark/Ísland/Norge/Sverige
Sandoz A/S
Tlf/Sími/Tel: +45 63 95 10 00

Deutschland
Sandoz Pharmaceuticals GmbH
Tel: +49 8024 908 0

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 6652 400

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz GmbH
Tél/Tel: +43 5338 2000

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Nederland
Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich
Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Ελλάδα
Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12
ή
DEMO Ανώνυμος Βιομηχανική και Εμπορική Εταιρεία
Τηλ: +30 210 816 18 02

Polska
Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 549 15 00

España
Sandoz Farmacéutica, SA
Tel: +34 90 211 87 61

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 924 19 11

France
Sandoz SAS
Tél: + 33 1 49 64 48 00

România
Sandoz SRL
Tel: +40 265 208 120

Ireland
Novartis Ireland Limited
Tel: + 353 1 260 12 55

Slovenija
Lek farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 21 11

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Slovenská republika
Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Κύπρος
Διανομέας Κύττου
Τηλ: +357 25372425

Suomi/Finland
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 415

Latvija
Sandoz d.d. Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 67 892 006

United Kingdom
Sandoz Ltd
Tel: + 44 1276 69 8020

Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków http://www.ema.europa.eu

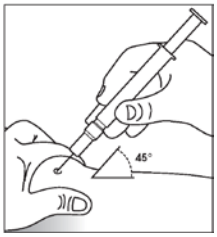
---

Instrukcje samodzielnego wykonywania wstrzyknięcia (tylko dla pacjentów poddawanych chemioterapii, dorosłych pacjentów oddających krew przed operacją lub dorosłych pacjentów z wyznaczoną operacją ortopedyczną)

Ta część ulotki zawiera informacje dotyczące samodzielnego wykonania wstrzyknięcia leku Binocrit. **Ważne, aby pacjent nie wykonywał wstrzyknięcia samodzielnie, jeśli nie został odpowiednio przeszkolony przez lekarza prowadzącego lub pielęgniarkę.** Binocrit jest dostępny z osłoną zabezpieczającą igłę lub bez osłony – lekarz lub pielęgniarka pokaże pacjentowi, jak ją stosować. W razie wątpliwości dotyczących samodzielnego wykonania wstrzyknięcia lub jakichkolwiek pytań, należy zwrócić się o pomoc do lekarza lub pielęgniarki.

1. Umyć ręce.
2. Wyjąć jedną strzykawkę z opakowania i zdjąć wieczko ochronne z igły. Strzykawki mają wytłoczone pierścienie skalujące, umożliwiające częściowe użycie w razie potrzeby. Każdy pierścień skalujący odpowiada objętości 0,1 ml. Jeśli wymagane jest wykorzystanie części zawartości strzykawki, należy usunąć niepotrzebny roztwór przed wstrzyknięciem.
3. Oczyścić skórę w miejscu wstrzyknięcia gazikiem nasączonym alkoholem.
4. Utworzyć fałd skórny, ściskając skórę między kciukiem a palcem wskazującym.

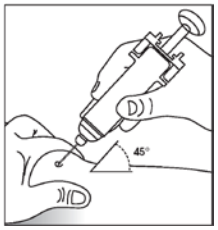
5. Wprowadzić igłę w fałd skórny szybkim, pewnym ruchem. Wstrzyknąć roztwór leku Binocrit w sposób pokazany przez lekarza. W razie wątpliwości należy ponownie skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.



Ampułko-strzykawka bez osłony zabezpieczającej igłę

6. Cały czas trzymając skórę między palcami powoli i równomiernie naciskać tłok.
7. Po wstrzyknięciu płynu wyjąć igłę i zwolnić ucisk skóry. Ucisnąć miejsce wstrzyknięcia suchym, jałowym gazikiem.
8. Usunąć wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady. Każdej strzykawki używać tylko do jednego wstrzyknięcia.

Ampułko-strzykawka z osłoną zabezpieczającą igłę



6. Cały czas trzymając skórę między palcami powoli i równomiernie naciskać tłok, aż do podania całej dawki i braku możliwości dalszego wciśnięcia tłoka. Nie zwalniać nacisku na tłok!
7. Po wstrzyknięciu płynu wyjąć igłę nadal naciskając tłok, a następnie zwolnić ucisk skóry. Ucisnąć miejsce wstrzyknięcia suchym, jałowym gazikiem.
8. Zwolnić ucisk tłoka. Osłona zabezpieczająca igłę szybko zakryje igłę.
9. Usunąć wszelkie niewykorzystane resztki leku lub jego odpady. Każdej strzykawki używać tylko do jednego wstrzyknięcia.