

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

EPREX
ЕПРЕКС

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО

Приложение към 11-12389 - 11-12393
разрешение за употреба № 15.02.00г

688/17-01-06

Мел

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EPREX

ЕПРЕКС

1000 IU/0.5 ml, 2000 IU/0.5 ml, 3000 IU/0.3 ml, 4000 IU/0.4 ml, 5000 IU/0.5 ml, 6000 IU/0.6 ml, 8000 IU/0.8 ml, 10 000 IU/1.0 ml.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Предварително напълнена спринцовка от 0.5 ml, съдържаща 1000 IU или 8.4 µg epoetin alfa

Предварително напълнена спринцовка от 0.5 ml, съдържаща 2000 IU или 16.8 µg epoetin alfa

Предварително напълнена спринцовка от 0.3 ml, съдържаща 3000 IU или 25.2 µg epoetin alfa

Предварително напълнена спринцовка от 0.4 ml, съдържаща 4000 IU или 33.6 µg epoetin alfa

Предварително напълнена спринцовка от 0.5 ml, съдържаща 5000 IU или 42.0 µg epoetin alfa

Предварително напълнена спринцовка от 0.6 ml, съдържаща 6000 IU или 50.4 µg epoetin alfa

Предварително напълнена спринцовка от 0.8 ml, съдържаща 8000 IU или 67.2 µg epoetin alfa

Предварително напълнена спринцовка от 1.0 ml, съдържаща 10 000 IU или 84 µg epoetin alfa

За състава на помощните вещества вж. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

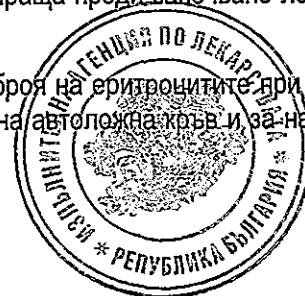
Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Показания

- ♦ Лечение на анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност, при деца и възрастни пациенти на хемодиализа и възрастни пациенти на перитонеална диализа.
- ♦ Лечение на тежка анемия от бъбречен произход, придружавана от клинични симптоми при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, непровеждащи диализа.
- ♦ Лечение на анемия и редуциране на необходимостта от трансфузия при възрастни пациенти на химиотерапия със солидни тумори, малигнен лимфом, или мултиплен миелом, с риск от трансфузия, преценен въз основа на общото състояние на пациента (напр. сърдечно-съдово заболяване, анемия, датираща преди започване лечението с химиотерапия).
- ♦ EPREX може да се използва за увеличаване на броя на еритроцитите при пациенти, включени в програма за предварително вземане на автоложна кръв и за намаляване



на необходимостта от преливане на алогенна кръв при пациенти с умерена анемия. Употребата му при това показание трябва да бъде прецизирана с оглед съобщавания риск от тромбоемболични инциденти. Лечението трябва да се прилага само при пациенти с умерена анемия (Hb 10 – 13 g/dl [6.2 – 8.1 mmol/l], без желязен дефицит), които са предвидени за голяма елективна операция и се очаква необходимост от повече кръв (4 или повече единици за жени или 5 или повече единици за мъже).

- ♦ EPREX може да се използва за намаляване на необходимостта от преливане на алогенна кръв при възрастни пациенти без желязен дефицит преди голяма планова елективна ортопедична операция при наличие на голям риск от хемотрансфузионни усложнения. Употребата трябва да бъде предимно при пациенти с умерена анемия (Hb 10 – 13 g/dl), при които няма възможност за предварително вземане на кръв и се очаква умерена кръвозагуба (900 до 1800 мл).

Винаги трябва да се прилагат правилата на добра медицинска практика за работа с кръв при периперативни условия.

4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Начин на приложение

Както при всички други лекарствени продукти за парентерално приложение преди употреба трябва да се провери, че няма наличие на частици или промяна в цвета на инжекционния разтвор.

а) интравенозно инжектиране: инжектира се поне 1 до 5 минути, в зависимост от общата доза. При пациенти на хемодиализа болус-инжекцията може да бъде дадена по време на диализната процедура чрез подходящ венозен вход в диализната линия. Друга алтернатива е въвеждането на инжекцията през фистулна игла-туба при приключване на хемодиализната процедура, последвано от прилагане на 10 ml изотоничен разтвор за промиване на системата и за осигуряване на пълно достигане на лекарствения продукт до кръвообращението.

По-бавно инжектиране се препоръчва при пациенти, развили грипоподобни симптоми.

Не трябва да се въвежда чрез венозна инфузия или да се смесва с други лекарствени продукти.

б) подкожно приложение: максималният обем за една апликация в едно място за инжектиране е 1 ml. При необходимост от по-големи обеми за инжектиране, трябва да се използват повече от едно място за инжектиране.

Инжектирането трябва да става в областта на крайниците или предната коремна стена.

Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност epoetin alfa трябва да се прилага само интравенозно (вж. раздел 4.3 "Противопоказания" и 4.4.- Аплазия на червените кръвни клетки).



Целта е да се достигне концентрация на хемоглобина между 10 и 12 g/dl (6.2 – 7.5 mmol/l) при възрастни и между 9.5 и 11 g/dl (5.9 – 6.8 mmol/l) при деца.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и клинично доказани исхемична болест на сърцето или конгестивна сърдечна недостатъчност концентрацията на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на прицелната хемоглобинова концентрация.

Стойностите на желязото трябва да бъдат изчислени преди и по време на лечението и ако е необходимо, трябва да се добави желязо. Други причини за анемия, [като дефицит на витамин B₁₂ или фолиева киселина], трябва да бъдат изключени, преди началото на лечение с ероетин alfa. Липсата на отговор при лечение с ероетин alfa трябва да даде повод за търсене на причинни фактори. Те включват: желязен, фолиев или B₁₂ дефицит; алуминиева интоксикация, интеркурентни инфекции, възпалителни или травматични епизоди, окултно кървене, хемолиза, и костно-мозъчна фиброза от някакъв произход.

Възрастни пациенти на хемодиализа:

При пациенти на хемодиализа лекарственият продукт трябва да се прилага само интравенозно (вж. раздел 4.3 и 4.4 - Аплазия на червените кръвни клетки).

Лечението се разделя на две фази:

Коригираща фаза

50 IU/kg три пъти седмично интравенозно

Когато е необходима корекция на дозата, това се прави през интервали най-малко от 4 седмици. Увеличаването или намаляването на дозата трябва да става с 25 IU/kg три пъти седмично.

Поддържаща фаза

Дозата се коригира с цел да се достигнат желани нива на хемоглобина между 10 - 12 g/dl (6.2 – 7.5 mmol/l).

Препоръчаната седмична обща доза е между 75 и 300 IU/kg.

Наличните клинични данни показват, че при пациенти с много ниски изходни нива на хемоглобин (< 6 g/dl или 3.75 mmol/l) може да са необходими по-високи поддържащи дози, в сравнение с пациенти с не толкова тежка изходна анемия (> 8 g/dl или > 5 mmol/l)

Деца на хемодиализа:

При деца на хемодиализа лекарственият продукт трябва да се прилага само интравенозно (вж. раздел 4.3. "Противопоказания" и от 4.4. "Аплазия на червените кръвни клетки").

Лечението се разделя на две фази:

Коригираща фаза

50 IU/kg, три пъти седмично, чрез интравенозно приложение. Когато е необходима, корекцията на дозата трябва да става постепенно с промяна в дозата от 25 IU/kg три пъти седмично през интервали най-малко от 4 седмици до постигане на желаната цел.

Поддържаща фаза

Дозата се коригира с цел да се достигнат желани нива на хемоглобина между 9.5 и 11 g/dl (5.9 – 6.8 mmol/l).



Обикновено деца под 30 kg изискват по-високи поддържащи дози, отколкото деца над 30 kg и възрастни. Например, в клинични проучвания са наблюдавани следните поддържащи дози след 6 месечно лечение:

тегло (kg)	Доза (IU/kg, прилагана 3 пъти седмично)	
	средна	обичайна поддържаща
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Наличните клинични данни показват, че при пациенти, чийто начален хемоглобин е много нисък (< 6.8 g/dl или < 4.25 mmol/l) може да се изискват по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти, чийто начален хемоглобин е по-висок (> 6.8 g/dl или > 4.25 mmol/l).

Възрастни предиализни пациенти

EPREX трябва да се прилага само интравенозно (вж. раздел 4.3. "Противопоказания" и 4.4. "Аплазия на червените кръвни клетки").

Лечението се разделя на две фази:

Коригираща фаза

Начална доза от 50 IU/kg, три пъти седмично, последвана при необходимост от повишаване на дозата с 25 IU/kg (три пъти седмично), докато се постигнат желаните концентрации на хемоглобина (това се извършва постепенно в интервали поне от 4 седмици).

Поддържаща фаза

Установяване на дозата с цел поддържане нивата на хемоглобина в желаните концентрации: Hb между 10 и 12 g/dl (6.2 – 7.5 mmol/l) (поддържаща доза между 17 и 33 IU/kg, три пъти седмично).

Максималната доза не трябва да превишава 200 IU/kg, три пъти седмично.

Възрастни пациенти на перитонеална диализа

EPREX трябва да се прилага само интравенозно (вж. раздел 4.3. "Противопоказания" и от 4.4. "Аплазия на червените кръвни клетки").

Лечението се разделя на две фази:

Коригираща фаза

Началната доза е 50 IU/kg, два пъти седмично

Поддържаща фаза

Установяване на дозата с цел поддържане нивата на хемоглобина в желаните концентрации: Hb между 10 и 12 g/dl (6.2 – 7.5 mmol/l) (поддържаща доза между 25 и 50 IU/kg, два пъти седмично чрез две еднакви инжекции).



Възрастни онкологично болни пациенти, приемащи химиотерапия

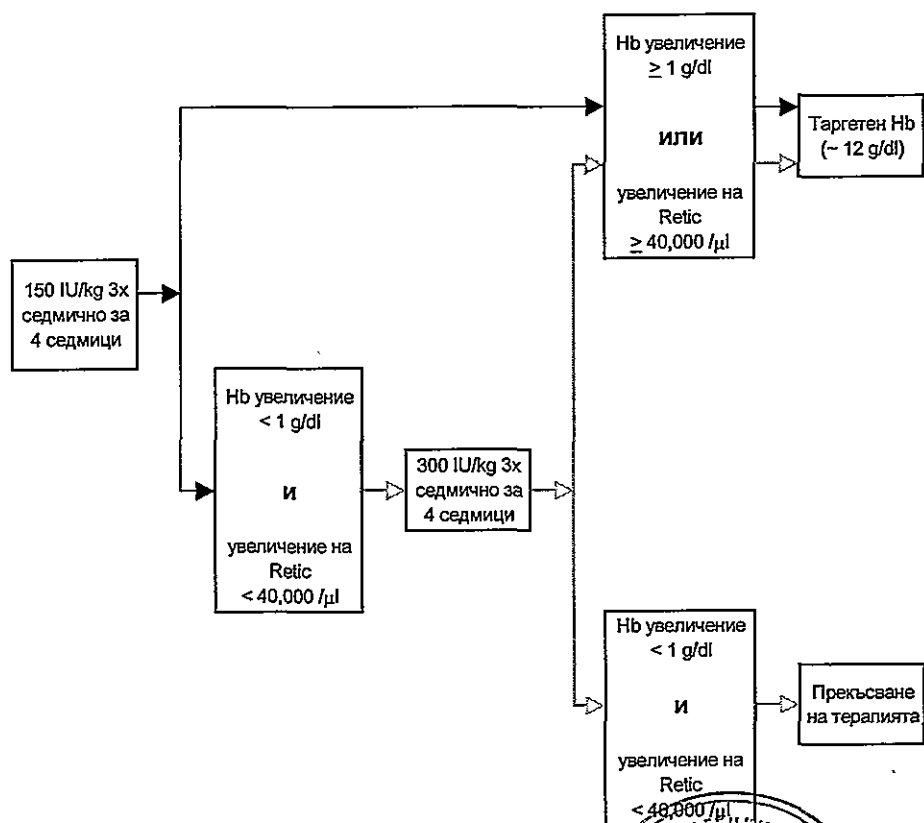
Трябва да бъде използван подкожен път на въвеждане.

Ероетин алфа може да се прилага при пациенти с анемия ($Hb \leq 10.5 \text{ g/dl}$ [6.5 mmol/l]).

Прицелната концентрация на хемоглобина трябва да бъде приблизително 12 g/dl (7.5 mmol/l).

Ероетин алфа трябва да продължи да се прилага един месец след приключване на химиотерапията.

Началната доза е 150 IU/kg , приложена подкожно три пъти седмично. EPREX също може да се прилага подкожно веднъж седмично с начална доза от 450 IU/kg . Ако след четириседмично лечение хемоглобинът се е увеличил поне с 1 g/dl (0.62 mmol/L) или броят на ретикулоцитите се е увеличил $\geq 40\,000 \text{ клетки}/\mu\text{l}$ над изходното ниво, дозата трябва да остане на 150 IU/kg 3 пъти седмично или 450 IU/kg веднъж седмично. Ако нивото на хемоглобина се е повишило с $< 1 \text{ g/dl}$ ($< 0.62 \text{ mmol/L}$) и броят на ретикулоцитите се е увеличил $< 40\,000 \text{ клетки}/\mu\text{l}$ над изходното ниво, дозата трябва да се увеличи до 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако след четириседмично допълнително лечение с 300 IU/kg три пъти седмично нивото на хемоглобина се е повишило с $\geq 1 \text{ g/dl}$ ($\geq 0.62 \text{ mmol/l}$) или броят на ретикулоцитите се е увеличил $\geq 40\,000 \text{ клетки}/\mu\text{l}$, дозата трябва да остане 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако отговорът е незадоволителен при покачване на хемоглобина с $< 1 \text{ g/dl}$ ($< 0.62 \text{ mmol/L}$) и увеличаване броя на ретикулоцитите с $< 40\,000 \text{ клетки}/\mu\text{l}$ над изходното ниво, лечението трябва да бъде преустановено. Препоръчителният дозов режим е описани в следната диаграма:



Коригиране на дозата:

Повишаване на нивата на хемоглобина над 2 g/dl (1.25 mmol/L) месечно или хемоглобинови нива > 13 g/dl (> 8.1 mmol/L) трябва да бъдат избягвани. Ако хемоглобинът се повишава с над 2 g/dL (1.25 mmol/l) месечно или хемоглобинът е достигнал 12 g/dl (7.4 mmol/l), дозата на ероетин алфа трябва да се редуцира с около 25 – 50% в зависимост от степента на повишаване на хемоглобиновите нива. Ако хемоглобинът надвиши 13 g/dl (8.1 mmol/l), терапията се прекъсва до достигане на стойностите 12 g/dl (7.4 mmol/l), след което се възобновява прилагането на ероетин алфа в доза 25% по-ниска от предишната.

Възрастни хирургични пациенти, включени в програма за автоложно кръвопреливане:

Трябва да бъде използван интравенозният път на въвеждане. При вземането на кръв, ероетин алфа трябва да се прилага след приключване на процедурата по кръводаряване.

Пациентите с умерена анемия (хематокрит между 33 – 39%), изискващи предварителен депозит ≥ 4 единици кръв трябва да бъдат лекувани с ероетин алфа до 600 IU/kg, два пъти седмично в продължение на 3 седмици преди операцията. При този режим на приложение е възможно да отпаднат ≥ 4 единици кръв при 81% от пациентите, на които е приложен ероетин алфа в сравнение с 37% от пациентите, използващи плацебо. Лечението с ероетин алфа намалява риска от необходимост от хомоложна кръв с 50% в сравнение с пациенти, на които не е прилаган ероетин алфа.

Всички пациенти, лекувани с ероетин алфа е необходимо да получават адекватно добавяне на желязо (например, перорално 200 mg дневно елементарно желязо) по време на целия курс на лечение с ероетин алфа. С цел постигане на значителни желязни запаси, преди началото на лечението с ероетин алфа, желязният прием трябва да бъде започнат колкото е възможно по-рано, дори няколко седмици преди началото на автоложното кръвопреливане.

Възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция:

Трябва да бъде използван подкожният път на въвеждане. Препоръчителният дозов режим е 600 IU/kg ероетин алфа, веднъж седмично в продължение на 3 седмици (дни 21^{ви}, 14^{ти} и 7^{ми}) преди операцията и в деня на оперативната интервенция. В случай, че се налага да се съкрати времето преди операцията на по-малко от 3 седмици трябва да се дават по 300 IU/kg дневно за 10 последователни дни до операцията, в деня на операцията и до четвъртия ден след нея. При провеждане на хематологични изследвания в предоперативния период, показващи ниво на хемоглобина 15 g/dl или по-високо, трябва да се преустанови прилагането на ероетин алфа и да не се приемат следващи дози.

Необходимо е да бъде потвърдено, че при започване на лечението пациентите нямат желязен дефицит. По време на лечението с ероетин алфа всички пациенти трябва да получават адекватен прием на желязо (например, перорално 200 mg дневно елементарно желязо). Ако е възможно, приемът на желязо трябва да започне преди началото на лечението с ероетин алфа с цел достигане на адекватно количество желязен запас.



4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Подкожният път на въвеждане е противопоказан само при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност (вж. от раздел 4.4. Аплазия на червените кръвни клетки и раздел 4.8. "Нежелани лекарствени реакции").

Пациенти, които са развили аплазия на червените кръвни клетки вследствие на лечение с някакъв еритропоетин не трябва да получават EPREX или какъвто и да е друг еритропоетин. (вж. раздел от раздел 4.4. Аплазия на червените кръвни клетки).

Неконтролирана хипертония.

Всички противопоказания, свързани с автоложна предонорска програма, трябва да се вземат под внимание при пациенти, на които се прилага ероетin alfa.

Свърхчувствителност към активната съставка или някои от помощните вещества на продукта.

Употребата на ероетin alfa при пациенти, планирани за големи ортопедични операции и не участващи в автоложна предонорска програма е противопоказана при пациенти с тежка коронарна, периферна артериална, каротидна или церебро-васкуларна болест, включително пациенти със скорошен миокарден инфаркт или церебро-васкуларен инцидент.

Пациенти, които поради някаква причина не могат да получат адекватна анти тромботична профилактика.

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, както и при онкологично болни пациенти, приемащи ероетin alfa трябва да бъдат изследвани нивата на хемоглобина в кръвта до постигане на постоянни нива, като изследването на хемоглобиновите нива трябва да продължи периодически и след това.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност нивото на увеличение на хемоглобина трябва да бъде приблизително 1g/dl (0.62 mmol/l) месечно и не трябва да надвишава 2 g/dl (1.25 mmol/l) месечно, за да се сведе до минимум рискът от увеличение на хипертонията.

Тъй като случаите с аплазия на червените кръвни клетки са съобщени при подкожно приложение на EPREX при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, при тези пациенти EPREX трябва да се прилага само интравенозно. При повечето от пациентите с аплазия на червените кръвни клетки се съобщава за наличие на антитела към еритропоетини. При пациенти, при които внезапно се наблюдава липса на ефект, трябва да се установи причината за липса на отговор (напр. дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В₁₂, интоксикация с алуминий, наличие на инфекция или възпалителен процес, хемолиза). Ако причината не бъде установена, се препоръчва изследване на костен мозък. В случай, че е диагностицирана аплазия на червените кръвни клетки, трябва незабавно да бъде прекратено лечението с EPREX, както и да се назначи изследване за наличие на еритропоетинови антитела. Пациентите не трябва да продължават лечението с друг лекарствен продукт, поради наличието на кръстосана реакция на анти-еритропоетиновите антитела с други еритропоетини. Трябва де се изключат други причини за аплазия на червените кръвни клетки и да се започне подходяща терапия (вж. раздели 4.2. "Дозировка и начин на приложение" и 4.3. "Противопоказания").

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност се препоръчва проследяване на базовите нива на броя на ретикулоцитите с цел установяване вероятните причини за липса на ефикасност при лечение с ероетin alfa.



При всички пациенти, получаващи ероетин алфа, кръвното налягане трябва внимателно да се мониторира и ако е необходимо, да се контролира. Ероетин алфа трябва да се прилага с внимание при наличие на нелекувана, неадекватно лекувана или лошо контролирана хипертония. Възможно е да се наложи започване или да се подобри антихипертензивното лечение. Ако кръвното налягане не може да се контролира, лечението с ероетин алфа трябва да се преустанови.

Ероетин алфа трябва да се прилага внимателно при пациенти с епилепсия и хронична чернодробна недостатъчност.

При единични случаи е наблюдавана хиперкалиемия. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, корекцията на анемията може да доведе до повишен апетит и консумация на калий и протеини. Диализните процедури трябва да се регулират периодично, за да се поддържат уреята, креатининът и калият в желаните граници. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност трябва да се мониторира серумните електролити. Ако се установят повишени (или покачващи се) нива на серумния калий, трябва да се вземе решение за прекъсване на приложението на ероетин алфа, докато бъде коригирана хиперкалиемията.

Възможно е умерено, дозо-зависимо покачване на броя на тромбоцитите, в рамките на нормалните граници по време на лечение с ероетин алфа. Техният брой намалява при продължителен курс на лечение. Препоръчително е броят на тромбоцитите да бъде редовно проследяван през първите 8 седмици от лечението.

По време на лечението на хемодиализни пациенти с ероетин алфа, често се налага увеличаване на дозата на хепарина, тъй като се повишава клетъчната концентрация. Ако хепаринизацията не е оптимална е възможно запущване в диализната система.

На базата на досега съществуващата информация, приложението на ероетин алфа при предиаализни възрастни пациенти не увеличава степента на прогресиране на бъбречната недостатъчност.

Всички други причини за анемия (железен дефицит, хемолиза, дефицит на фолиева киселина и витамин В₁₂) трябва да бъдат установени и коригирани преди започване на терапията с ероетин алфа. В повечето случаи, серумните нива на феритин спадат едновременно с повишаването на клетъчните концентрации. С цел да се осигури оптимален отговор на лечението с ероетин алфа трябва да се постигнат адекватни железни запаси.

— снабдяването с желязо, например 200 – 300 mg/дневно перорално (100 – 200 mg/дневно за деца) е препоръчително за пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, чиито серумни феритинови нива са под 100 ng/ml.

— снабдяването с желязо от 200 – 300 mg/дневно се препоръчва при всички онкологично болни пациенти със сатурация на трансферин под 20%.

Всички тези допълнителни фактори за анемия трябва да се вземат под внимание преди да се предприеме увеличаване дозата на ероетин алфа при онкологично болни пациенти.

При преценяването дали терапията с ероетин алфа е подходяща при онкологично болни пациенти, приемащи химиотерапия, трябва да се има предвид вероятността от 2–3 седмично закъснение между прилагането на еритроетин и индуцираното от него повишаване броя на червените кръвни клетки (вероятна необходимост от трансфузия на пациента).

При онкологично болни пациенти, приемащи химиотерапия, при нива на покачване на хемоглобина над 2 g/dl (1.25 mmol/l) месечно или повишаване нивото на хемоглобина над 13 g/dl (8.1 mmol/l) или хемоглобинът е достигнал стойности 12 g/dl (7.4 mmol/l), описаното в



раздел 4.2. уточняване на дозата трябва да се следва изцяло с цел намаляване на потенциалните рискови фактори от тромботични инциденти. (вж. раздел 4.2. Възрастни онкологично болни пациенти, приемащи химиотерапия "Коригиране на дозата").

Поради наблюдаваната по-високата честота на тромботични съдови инциденти (TVEs) при онкологични пациенти, приемащи еритропоетинови препарати (вж. Раздел 4.8. Нежелани реакции) този риск трябва да бъде внимателно преценен в сравнение с очакваната полза от лечението (с ероетин алфа) особено при онкологично болни пациенти с повишен риск от тромботични съдови инциденти, като напр. наднормено тегло и пациенти с анамнеза за тромбо-васкуларни инциденти (дълбоки венозни тромбози или белодробна емболия).

Всички предупреждения и предпазни мерки, свързани с автоложните предонорски програми, особено рутинното обемозаместване, трябва да бъдат съблюдавани при пациентите, на които се прилага ероетин алфа.

При пациенти, планирани за големи елективни ортопедични операции, причината за анемията трябва по възможност да бъде установена и лекувана преди началото на лечение с ероетин алфа. Тъй като съществува риск от тромботични инциденти при тази група пациенти, тази възможност трябва внимателно да бъде оценена спрямо ползата, произтичаща от лечението с ероетин алфа.

Пациентите, планирани за големи елективни ортопедични операции, трябва да получават адекватна анти тромботична профилактика, тъй като при хирургичните пациенти, особено при тези със съпътстващо кардиоваскуларно заболяване, може да възникнат тромботични и васкуларни инциденти. В допълнение, специални предпазни мерки трябва да се вземат при пациенти с предразположение към развитие на дълбоки венозни тромбози. Освен това, при пациенти с изходни нива на хемоглобина $> 13 \text{ g/dl}$ не може да се изключи възможността лечението с ероетин алфа да бъде свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/васкуларни инциденти. Поради това, той не трябва да се прилага при пациенти с изходни стойности на хемоглобина $> 13 \text{ g/dl}$.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и клинично доказани исхемична болест на сърцето или конгестивна сърдечна недостатъчност, поддържаните концентрации на хемоглобина не трябва да надвишават горната граница на прицелните хемоглобинови концентрации, които са препоръчани в раздел 4.2. "Дозировка и начин на приложение".

Потенциал като растежен фактор

Ероетин алфа е растежен фактор, който основно стимулира производството на червени кръвни клетки. Следователно, не може да се изключи възможността ероетин алфа да действа като растежен фактор за някои видове тумори, по-специално миелоидни тумори (вж. раздел 5.3.).

Еритропоетинови рецептори са открити също по повърхността на някои малигнени клетъчни линии и проби от биопсия на тумори. Засега не е установено дали тези рецептори са функционални.

Проведените до момента клинични проучвания с епоетини предоставят недостатъчно информация за установяване на наличието на връзка между употребата на епоетинови продукти и нежелан ефект, свързан с туморната прогресия или преживяемост във времето.

До получаване на допълнителна информация, препоръчаната прицелна доза хемоглобин при онкологично болни пациенти не трябва да превишава 12 g/dl при мъже и жени.



4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Не съществуват данни, показващи, че лечението с ероетин алфа променя метаболизма на други лекарствени продукти. Тъй като обаче cyclosporin се свързва с червените кръвни клетки, има възможност за лекарствено взаимодействие. Ако ероетин алфа се дава едновременно с cyclosporin, кръвните нива на cyclosporin трябва да се проследяват и дозата на cyclosporin да се коригира с повишението на хематокрита. Няма данни за наличие на взаимодействие между ероетин алфа и G-CSF или GM-CSF по отношение на хематологичната диференциация или пролиферация на проби от туморна биопсия in vitro.

4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. раздел 5.3. "Предклинични данни за безопасност").

Следователно:

- ♦ При пациентки с хронична бъбречна недостатъчност, ероетин алфа трябва да се използва по време на бременността, само ако потенциалната полза надвишава потенциалния риск за плода.
- ♦ При бременни или кърмещи хирургични пациентки, участващи в автоложна предонорска програма, употребата на ероетин алфа не е препоръчителна.

4.7. ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

Няма влияние.

4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

♦ Общи

Описани са неспецифични кожни обриви свързани с прилагането на ероетин алфа.

Може да се появят грипоподобни симптоми като главоболие, ставни болки, замаяване, сънливост и чувство на слабост, особено в началото на лечението.

Наблюдавана е тромбоцитоза, но тя възниква много рядко (вж. раздел 4.4. "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").

Съобщени са случаи на тромботични/съдови инциденти, като миокардна исхемия, миокарден инфаркт, мозъчно-съдови инциденти (церебрална хеморагия и церебрален инфаркт), преходни исхемични атаки, дълбоки венозни тромбози, артериални тромбози, белодробна емболия, аневризми, тромбози на ретината, както и тромбозиране в изкуствен бъбрек при пациенти, приемащи еритропоетинови препарати, включително EPREX.

Рядко се съобщава за реакции на свръхчувствителност към ероетин алфа, включително изолирани случаи на ангиоедема и анафилактична реакция.

Възрастни пациенти и деца на хемодиализа, възрастни пациенти на перитонеална диализа и преддиализни възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност

Най-честа нежелана лекарствена реакция при лечение с ероетин алфа е дозо-зависимото увеличение на кръвното налягане или утежняване на съществуваща хипертония. Тези повишения на кръвното налягане могат да бъдат лекувани с лекарствени продукти.



Освен това, мониторирането на кръвното налягане е препоръчително, особено в началото на лечението. Следните реакции могат да се наблюдават при отделни пациенти с нормално или ниско кръвното налягане: хипертонична криза със симптоми, наподобяващи енцефалопатия (например главоболие и объркване) и генерализирани тонично-клонични гърчове, изискващи незабавен преглед от лекар и интензивни медицински грижи. Особено внимание трябва да се обърне на внезапното понижаване, наподобяващо мигрена главоболие, като възможен предупредителен сигнал.

Възможно е да се наблюдават шънтови тромбози (тромбоза на фистулата), особено при пациенти с тенденция към хипотония или чиито артерио-венозни фистули показват усложнения (например, стенози, аневризми и др.). Ранната ревизия на шънта и профилактика на тромбозата чрез приложение на acetylsalicylic acid, например, е препоръчително при тези пациенти.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност има редки съобщения за аплазия на червените кръвни клетки (еритробластопения), възникнала месеци и години след началото на лечение с еритропоетин. При повечето от тези пациенти се съобщава за наличието на антитела към еритропоетин (вж. раздели 4.3. "Противопоказания" и 4.4. "Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба").

♦ Възрастни онкологично болни пациенти с анемия, приемащи химиотерапия

Може да възникне хипертония при пациенти, лекувани с ероетин алфа. Следователно нивото на хемоглобина и кръвното налягане трябва да бъдат внимателно мониторираны.

Увеличаване броя на тромбо-вакуларни инциденти (вж. от раздел 4.4. и 4.8. Общи) може да се наблюдава при пациенти, получаващи еритропоетинови препарати.

При проведено проучване при жени с метастатичен рак на млечната жлеза, проведено с цел да се определи дали лечението с еритропоетин за коригиране на анемията може да повлияе положително цялостното лечение, общата смъртност, смъртността в резултат на прогресиране на основното заболяване и честотата от фатални тромбоемболични инциденти, наблюдаваните показатели са по-високи при пациенти, получаващи ероетин алфа, в сравнение с плацебо групата.

Хирургични пациенти, включени в автоложна предонорска програма

Независимо от лечението с ероетин алфа, при хирургични пациенти със съпътстващо сърдечно-съдово заболяване след рецидивираща флеботомия може да се появят тромботични и съдови инциденти. Поради това, при такива пациенти, включени в автоложна предонорска програма трябва да се провежда рутинна обемозаместителна терапия.

Пациенти, планирани за големи елективни ортопедични операции

При пациенти, планирани за големи, елективни ортопедични операции, с изходни нива на хемоглобина от 10 до 13 g/dl честотата на тромботичните/вакуларните инциденти (повече от които са били дълбоки венозни тромбози), в общата популация пациенти при клинични изпитвания, е изглеждала подобна на тази в групите с различни дози ероетин алфа и групата с плацебо, въпреки че клиничният опит е ограничен.

Освен това, при пациенти с изходни нива на хемоглобина над 13 g/dl не може да се изключи възможността лечението с ероетин алфа да бъде свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/вакуларни инциденти.



4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

Терапевтичните граници на ероетin alfa са много широки. Предозирането на ероетin alfa може да предизвика ефекти, които са продължение на фармакологичните ефекти на хормона. Ако възникнат прекомерно високи нива на хемоглобина, може да се извърши флеботомия. Трябва да се осигури допълнително поддържащо лечение според нуждите.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА

АТС класификация: B03XA01

Еритропоетинът е гликопротеин, който стимулира еритропоезата от прекурсори на щамовите клетки в качеството си на стимулиращ митозата фактор и диференциращ хормон.

Молекулната маса на еритропоетина е 32 000 – 40 000 далтона. Протеиновата фракция на молекулата допринася за около 58% от молекулното тегло и се състои от 165 аминокиселини. Четирите въглехидратни вериги са прикрепени към протеина чрез три N-гликозидни връзки и една O-гликозидна връзка към протеина. ероетin alfa, получен по генна технология е гликозилиран и идентичен по аминокиселинната си последователност с еритропоетина, който е бил изолиран от урината на пациенти с анемия.

Ероетin alfa притежава най-високата възможна чистота според съвременните възможности. По-точно, не се установяват остатъци от клетъчната линия, използвана за производството му при концентрации на активната съставка, които се прилагат при човека.

Биологичната ефикасност на ероетin alfa е доказана *in vivo* при различни животински модели (нормални и анемични плъхове, полицитемични мишки). След прилагане на ероетin alfa се увеличават броят на еритроцитите, стойностите на хемоглобина, броят на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на ⁵⁹Fe.

При методи *in vitro* (клетъчна култура от далак на мишки) след инкубиране с ероетin alfa, се наблюдава повишаване на ³H-тимидиновата инкорпорация в еритроидните нуклеотиди на клетките от далак.

С помощта на клетъчни култури от човешки костно-мозъчни клетки може да се докаже, че ероетin alfa стимулира еритропоезата специфично и не повлиява левкопоезата. Не е установено цитотоксично действие на ероетin alfa върху костно-мозъчните клетки.

В три плацебо-контролирани проучвания са били включени 721 онкологично болни пациенти на неплатинова химиотерапия, като 389 пациенти са с хематологични малигнени образувания (221 с мултипленен миелом и 144 с не-Ходчкинов лимфом, както и 24 с други хематологични малигнени образувания) и 332 пациенти със солидни тумори (172 на млечната жлеза, 64 гинекологични, 23 белодробни, 22 на простатната жлеза, 21 на храносмилателната система и 30 на други органи и системи). В две големи отворени клинични проучвания са били включени 2697 онкологично болни пациенти на неплатинова химиотерапия, от които 1895 със солидни тумори (683 на млечна жлеза, 260 белодробни, 174 гинекологични, 300 на храносмилателната система, 478 други видове тумори) и 802 пациенти с хематологични малигнени тумори.



В проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, проведено при 375 пациенти с анемия с различни не-миелоидни малигнени процеси на лечение с неплатинова химиотерапия се наблюдава сигнификантно намаление на свързаните с анемията последствия (напр. уморяемост, намалена енергия, намалена активност), измерени чрез следните инструменти и скали: Функционална оценка на лечението на анемията при онкологично болни пациенти (Functional Assessment of Cancer Therapy Anemia – FACT-An) обща скала, FACT-An скала за уморяемост и Онкологична линейна аналогова скала (Cancer Linear Analogue Scale – CLAS). Две други по-малки, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания показват сигнификантно повлияване на параметрите за качеството на живот, отразени чрез EORTC-QLQ скала или респективно CLAS скала.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

Интравенозно приложение

Измервания на ероетин алфа след многократно интравенозно прилагане са показали време на полуелиминиране от приблизително 4 часа при здрави доброволци и в известна степен малко удължено време на полуживот при пациенти с бъбречна недостатъчност, приблизително 5 часа. Време на полуживот приблизително 6 часа е докладвано при деца.

Подкожно приложение

След подкожно инжектиране серумните нива на ероетин алфа са значително по-ниски от нивата, постигнати след интравенозно инжектиране. Серумните нива се увеличават бавно и достигат максимални стойности между 12 и 18 часа след приложението. Максималните стойности са значително по-ниски от максималните нива, достигнати при интравенозно приложение (приблизително 1/20 от стойностите).

Не е наблюдавано кумулиране: нивата остават същите, независимо дали се определят 24 часа след първата инжекция или 24 след последната инжекция.

Времето на полуелиминиране при подкожно приложение се преценява трудно и се определя на около 24 часа.

Бионаличността на подкожно инжектирания ероетин алфа е много по-ниска отколкото при венозно приложение на лекарствения продукт: приблизително 20%.

5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

При някои предклинични токсикологични проучвания върху кучета и плъхове, но не и върху маймуни, лечението с ероетин алфа е било свързано със субклинична костно-мозъчна фиброза (това е познато усложнение при хронична бъбречна недостатъчност при човека и може да бъде свързано с вторичен хиперпаратиреоидизъм или с неизвестни фактори. Честотата на костно-мозъчна фиброза не се е повишила при проучване на диализни пациенти, които са били лекувани с ероетин алфа в продължение на 3 години, в сравнение със съответстваща контролна група пациенти на хемодиализа, които не са били лекувани с ероетин алфа).

При проучвания върху животни ероетин алфа показва понижаване на телесното тегло на плода, забавяне на процеса на осификация и повишаване на феталната смъртност, когато е прилаган седмично в дози приблизително 20 пъти по-високи от



препоръчителната седмична доза при хора. Тези изменения се интерпретират като вторични по отношение на ползата от понижаване на телесното тегло на майките.

Epoetin alfa не показва никакви изменения в бактериална клетъчна култура, както и в клетъчна култура от бозайници при тестове за мутагенност и при *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

Дълготрайни изследвания за канцерогенност не са провеждани. В литературата съществуват противоречиви съобщения относно вероятността еритропоетините да имат някаква роля при туморната пролиферация. Тези съобщения се основават на *in vitro* изследвания на човешки туморни образци като в клинична ситуация те нямат значимост.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. ПОМОЩНИ ВЕЩЕСТВА

Sodium dihydrogen phosphate dihydrate

Disodium phosphate dihydrate

Sodium chloride

Polysorbate 80

Glycine

Water for injections

6.2. НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

При липса на данни за съвместимост, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

24 месеца – 1000 IU/0.5 ml, 2000 IU/0.5 ml, 3000 IU/0.3 ml, 4000 IU/0.4 ml, 10 000 IU/1.0 ml

18 месеца – 5000 IU/0.5 ml, 6000 IU/0.6 ml, 8000 IU/0.8 ml

6.4. УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при температура от 2° до 8° C. Тези температурни изисквания трябва да се спазват стриктно до момента на приложение. Да се съхранява в оригиналната опаковка с цел да се предпази от светлина. Да не се замразява или разклаща.

6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

Опаковки от 6 предварително напълнени спринцовки (стъкло тип I), с бутало (гума с тефлоново покритие) и игла:

0.5 ml (1000 IU) разтвор; 0.5 ml (2000 IU) разтвор; 0.3 ml (3000 IU) разтвор; 0.4 ml (4000 IU) разтвор; 0.5 ml (5000 IU) разтвор; 0.6 ml (6000 IU) разтвор; 0.8 ml (8000 IU) разтвор; 1.0 ml (10 000 IU) разтвор.



6.6. ПРЕПОРЪКИ ЗА УПОТРЕБА, СЪХРАНЕНИЕ И УНИЩОЖАВАНЕ

Да не се прилага инфузионно или заедно с други лекарствени разтвори.

Този лекарствен продукт е предназначен само за еднократна употреба.

Този лекарствен продукт не трябва да се прилага и трябва да се изхвърли ако:

- е нарушена целостта на опаковката;
- течността е оцветена или се виждат частици, плуващи в нея;
- знаете или мислите, че може случайно да е бил замразен;
- знаете или предполагате, че е бил оставен на стайна температура за повече от 60 минути преди инжектирането;
- хладилникът, в който се съхранява е бил повреден.

Всички използвани материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за унищожаване.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:

CILAG AG

Hoshstrasse 201

CH – 8205 Schaffhausen

Switzerland

8. РЕГИСТРАЦИОННИ НОМЕРА

20000191 – 1 000 IU

20000188 – 2 000 IU

20000190 – 3 000 IU

20000187 – 4 000 IU

20000189 – 10 000 IU

20030023 – 5 000 IU

20030024 – 6 000 IU

20030025 – 8 000 IU

9. ДАТА НА ПЪРВО НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

26.09.1990 год.

10. ДАТА НА ЧАСТИЧНА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА

20 Октомври 2004 год.

