

UPUTSTVO ZA LEK

**Eqralys[®], 2000 i.j./0,6 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
epoetin zeta**

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitćete:

1. Šta je lek Eqralys i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Eqralys
3. Kako se primenjuje lek Eqralys
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Eqralys
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Eqralys i čemu je namenjen

Eqralys je lek koji sadrži protein koji se zove epoetin zeta, i u koštanoj srži stimuliše stvaranje crvenih krvnih zrnaca, ćelija koje nose hemoglobin. Epoetin zeta je kopija ljudskog proteina eritropoetina i deluje na isti način

Lek Eqralys se koristi:

- kod odraslih, dece i adolescenata na hemodijalizi za lečenje simptomatske anemije (smanjen broj crvenih krvnih zrnaca) povezane sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom (bubrežna slabost);
- kod odraslih pacijenata na peritonealnoj dijalizi za lečenje simptomatske anemije povezane sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom (bubrežna slabost);
- kod odraslih pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom koji još uvek nisu na dijalizi, za lečenje teške, klinički ispoljene anemije povezane sa oboljenjem bubrega;
- kod odraslih pacijenata na hemioterapiji solidnih tumora, malignog limfoma (rak limfnih žlezda) ili multiplog mijeloma (rak koštane srži) za lečenje anemije i za smanjenje potrebe za transfuzijom krvi, ukoliko je lekar procenio da postoji veliki rizik od transfuzije krvi;
- kod pacijenata sa umereno izraženom anemijom koji daju krv pre planiranog operativnog zahvata, da bi im se ta ista krv mogla dati tokom ili nakon operacije (preoperativna donacija autologne krvi).

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Eqralys

Lek Eqralys ne smete primati ukoliko:

- ste alergični (preosetljivi) na eritropoetine ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6).
- ste ranije, nakon lečenja drugim eritropoetinima, imali izolovanu aplaziju crvene krvne loze (smanjenje ili prestanak stvaranja crvenih krvnih zrnaca u koštanoj srži);
- imate povišeni krvni pritisak, koji nije adekvatno regulisan lekovima za snižavanje krvnog pritiska;
- iz bilo kog razloga, ne možete da primite odgovarajuću profilaksu za trombozu (lekove za sprečavanje zgrušavanja krvi);
- treba da donirate svoju krv pre zakazane operacije i:
 - ako ste mesec dana pre početka terapije imali srčani udar ili šlog;
 - imate nestabilnu anginu pektoris (ukoliko ste po prvi put osetili bol u grudima ili je ovaj bol postao jači);
 - imate povećani rizik od zgrušavanja krvi u venama (duboka venska tromboza), npr. ukoliko ste ranije imali trombozu (stvaranje krvnog ugruška).

Upozorenja i mere opreza

Upozorite Vašeg lekara ako ste болоvali ili bolujete od:

- epileptičkih napada (bolest padavice);
- bolesti jetre;
- malignih bolesti (rak);
- anemije (smanjen broj crvenih krvnih zrnaca) drugih uzroka nastanka;
- bolesti srca (kao što je angina pektoris);
- poremećaja cirkulacije koji su praćeni osećajem bockanja i trnjenja ili hladnim šakama i stopalima ili grčevima u mišićima nogu;
- poremećaja koagulacije (zgrušavanja) krvi;
- fenilketonurije (nasledni deficit enzima fenilalanin hidroksilaze, usled čega dolazi do povišenog izlučivanja hemijskih supstanci (fenilketona) u urinu, i može doći do poremećaja nervnog sistema);
- bolesti bubrega.

Opšta upozorenja

Vaš lekar će paziti da vrednosti hemoglobina ne budu iznad određene granice, jer visoke koncentracije hemoglobina mogu da povećaju rizik od nastanka poremećaja srca i krvnih sudova i nastanka infarkta miokarda, insulta (šloga) i smrtnog ishoda.

Lekar će održavati Vašu koncentraciju hemoglobina (sastavni deo crvenih krvnih zrnaca koji prenosi kiseonik) između 10 g/dL i 12 g/dL.

Vrednosti hemoglobina ne bi trebalo da prelaze 12g/dL.

Tokom lečenja lekom Eqralsy Vaš lekar će redovno kontrolisati Vaš krvni pritisak. Ukoliko osetite glavobolju (naročito ukoliko glavobolja nastaje naglo, ima probadajući karakter i liči na migrenu), zbuñjenost ili imate konvulzije (grčeve), odmah se obratite Vašem lekaru ili medicinskom osoblju. Ovi simptomi mogu predstavljati znake upozorenja da je došlo do naglog porasta krvnog pritiska, što zahteva hitno lečenje.

Za vreme terapije ovim lekom može doći do porasta vrednosti trombocita u krvi (krvnih pločica koje učestvuju u procesu zgrušavanja krvi), ali se njihov broj obično normalizuje tokom lečenja. Vaš lekar će redovno kontrolisati broj trombocita (krvnih pločica) tokom prvih 8 nedelja terapije.

Ukoliko započinjete bolničko ili ambulantno lečenje ili dajete krv na analizu, obavestite Vašeg lekara da primete lek Eqralsy, jer ovaj lek može da utiče na rezultate nalaza.

Ozbiljne kožne reakcije uključujući Stevens-Johnson sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu su prijavljene tokom terapije epoetinom. Ove reakcije se mogu javiti u početku kao crvenkaste kružne promene oblika mete ili kružne promene koje često imaju mehuriće u sredini, na trupu. Takođe se mogu javiti čirevi u ustima, ždrelu, nosu, na genitalijama i očima (crvene i otečene oči). Pre ovih ozbiljnih kožnih promena se često mogu javiti povišena telesna temperatura i/ili simptomi slični gripu. Ove promene mogu napredovati do obimnog ljuštenja kože i po život ugrožavajućih komplikacija.

Ukoliko Vam se pojavi ozbiljan osip po koži ili bilo koja od ovih opisanih pojava, prestanite odmah sa primanjem leka Eqralsy, obratite se lekaru i zatražite medicinski nadzor odmah.

Budite oprezni prilikom primene drugih lekova koji stimulišu stvaranje crvenih krvnih zrnaca:

Eqralsy je jedan od lekova za stimulaciju stvaranja crvenih krvnih zrnaca, koji deluje na isti način kao i humani protein - eritropoetin. Vaš lekar će uvek zabeležiti tačan naziv leka koji uzimate.

Pacijenti sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom (bubrežna slabost)

Prijavljeni su veoma retki slučajevi izolovane aplazije crvene krvne loze (PRCA – *Pure Red Cell Aplasia*), koja se javljala nekoliko meseci do nekoliko godina nakon potkožne primene drugih lelova koji sadrže eritropoetin, te se ne može isključiti mogućnost da do toga dođe i nakon potkožne primene leka Eqralsy. Izolovana aplazija crvene krvne loze (PRCA) označava nesposobnost stvaranja dovoljnog broja crvenih krvnih zrnaca u koštanoj srži. Usled toga nastaje teška anemija sa simptomima kao što su: neuobičajen zamor, vrtoglavica ili nedostatak vazduha. Izolovana aplazija crvene krvne loze može biti izazvana stvaranjem antitela protiv eritropoetina iz leka i samim tim protiv sopstvenog eritropoetina koji se stvara u Vašem organizmu.

Porazgovarajte o ovoj komplikaciji sa Vašim lekarom. Ukoliko se izolovana aplazija crvene krvne loze (koja je veoma retka) javi, Vaš lekar će obustaviti lečenje lekom Eqralsy i odrediti najbolji način lečenja anemije. Iako je ova komplikacija veoma retka, treba da budete upozoreni da ukoliko se javi, biće Vam potrebne redovne transfuzije krvi za lečenje anemije, možda i tokom celog života, a primena leka Eqralsy će biti obustavljena. Ukoliko iznenada osetite jak zamor, vrtoglavicu ili nedostatak vazduha odmah se obratite Vašem lekaru. Vaš lekar će proceniti da li lek Eqralsy štetno deluje na Vaš organizam i, ukoliko je neophodno, prekinuće terapiju.

Pacijenti sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom koji su na terapiji eritropoetinom moraju redovno da kontrolišu koncentraciju hemoglobina u krvi (hemoglobin je sastavni deo crvenih krvnih zrnaca koji prenosi kiseonik) sve dok se njegove vrednosti ne stabilizuju, i periodično nakon toga da bi se smanjio rizik od porasta krvnog pritiska.

Ukoliko imate hroničnu bubrežnu insuficijenciju, Vaš lekar će pratiti da koncentracije hemoglobina ne porastu iznad preporučenih, jer visoke koncentracije hemoglobina mogu da povećaju rizik od oboljenja srca i krvnih sudova i da povećaju rizik od smrti.

U izolovanim slučajevima može doći do porasta koncentracije kalijuma u krvi. Lečenje anemije kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom može da poveća apetit i samim tim unos kalijuma i belančevina. Ukoliko ste na dijalizi i započinjete terapiju lekom Eqrals, može biti potrebno prilagođavanje dijaliznog režima u cilju održavanja željene koncentracije ureje, kreatinina i kalijuma, o čemu će odlučiti Vaš lekar.

Kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom treba redovno kontrolisati koncentracije elektrolita u serumu. Ukoliko dođe do hiperkalemije (porasta koncentracije kalijuma u serumu), treba razmotriti obustavljanje terapije lekom Eqrals sve dok se koncentracija kalijuma ne normalizuje.

Da bi se smanjio rizik od zgrušavanja krvi kod pacijenata na hemodijalizi koji primaju lek Eqrals, često su potrebne veće doze heparina. Ukoliko heparinizacija nije optimalna može doći do začepljenja sistema za dijalizu.

Pacijenti sa rakom

Pacijenti sa rakom su podložniji zgrušavanju krvi tokom terapije eritropoetinima, kao što je lek Eqrals (videti odeljak 4). Razgovarajte sa Vašim lekarom o koristima i rizicima lečenja lekom Eqrals, naročito ukoliko ste gojazni ili ste ranije imali poremećaj zgrušavanja krvi.

Pacijenti sa karcinomom koji su na terapiji eritropoetinom treba redovno da kontrolišu koncentraciju hemoglobina u krvi (hemoglobin je sastavni deo crvenih krvnih zrnaca koji prenosi kiseonik) sve dok se njegove vrednosti ne stabilizuju i periodično nakon toga.

Ukoliko bolujete od raka, treba da imate u vidu da lek Eqrals može da deluje kao faktor rasta na ćelije krvi i da u nekim slučajevima može negativno da utiče na Vaše oboljenje. U zavisnosti od Vaše situacije, Vaš lekar može odlučiti da umesto terapije lekom Eqrals primete transfuzije krvi. Ukoliko imate pitanja, obratite se Vašem lekaru.

Drugi lekovi i Eqrals

Kažite svom lekaru ili farmaceutu ako uzimate, ili ste do nedavno uzimali bilo koji drugi lek, uključujući i one koji se mogu nabaviti bez lekarskog recepta.

Ukoliko uzimate lek koji sadrži aktivnu supstancu ciklosporin (za smanjenje imunološkog odgovora nakon transplantacije bubrega), Vaš lekar može tražiti da se urade specijalne analize krvi za merenje nivoa ciklosporina u krvi.

Suplementi gvožđa i drugi lekovi za lečenje anemije mogu da povećaju efikasnost leka Eqrals. Vaš lekar će odlučiti da li treba da uzimate ove lekove.

Primena leka Eqrals sa hranom, pićima i alkoholom

Nije relevantno.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Pre nego što počnete da uzimate neki lek, posavetujte se sa svojim lekarom ili farmaceutom.

Ukoliko ste trudni, mislite da ste trudni ili ukoliko dojite, obavestite o tome Vašeg lekara.

Ukoliko ste trudni ili dojite lek Eqrals možete da primete isključivo ukoliko je potencijalna korist od lečenja veća od potencijalnog rizika za plod, o čemu će odlučiti Vaš lekar.

Ukoliko imate neka pitanja, obratite se Vašem lekaru.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Lek Eqrals nema ili ima zanemarljiv uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.

Lek Eqrals sadrži fenilalanin i natrijum.

Ukoliko bolujete od fenilketonurije, obratite se Vašem lekaru pre upotrebe ovog leka (videti odeljak „Kada uzimate lek Eqrals, posebno vodite računa“).

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, tako da se može smatrati da je suštinski bez natrijuma.

3. Kako se primenjuje lek Eqrals

Lečenje lekom Eqrals se obično započinje pod medicinskim nadzorom. Injekcije leka Eqrals će Vam dati lekar ili obučeno medicinsko osoblje.

Ukoliko primete lek Eqrals potkožno, nakon odgovarajuće obuke od strane medicinskog osoblja bićete spremni da sami sebi dajete injekcije potkožno. Uvek koristite lek Eqrals onako kako Vam je objasnio Vaš lekar.

Doziranje

Doza leka koju ćete primiti je izražena prema Vašoj telesnoj masi u kilogramima.

Vaš lekar će uraditi odgovarajuća ispitivanja, kao što je na primer analiza krvi, da bi odlučio da li je potrebno da primete lek Eqrals. U zavisnosti od uzroka anemije, Vaš lekar će odrediti odgovarajuću dozu, dužinu lečenja i način primene leka Eqrals (u venu ili potkožno).

Primena kod pacijenata sa oboljenjem bubrega

Eqrals može da se primenjuje potkožno (supkutano) ili intravenski.

Doziranje kod odraslih pacijenata na hemodijalizi

Vaš lekar će održavati vrednosti hemoglobina između 10 g/dL i 12 g/dL (6,2 - 7,5 mmol/L).

Eqrals može da se daje tokom ili na kraju hemodijalizne procedure.

Uobičajena početna doza je 50 i.j./kg (internacionalnih jedinica po kilogramu telesne mase). Ova doza se daje 3 puta nedeljno. Ukoliko se rastvor daje intravenski, treba da se ubrizgava u venu tokom 1 – 5 minuta.

U zavisnosti od odgovora anemije na lečenje, doza može da se koriguje svake 4 nedelje, dok se ne postigne odgovarajući efekat. Doza koju primete ne treba da bude veća od 200 i.j./kg, 3 puta nedeljno.

Lekar će redovno kontrolisati Vašu krvnu sliku radi praćenja dejstva leka na Vaš organizam. Kada se Vaše stanje stabilizuje primaćete odgovarajuće doze leka Eqralys, 2 do 3 puta nedeljno. Ove doze mogu biti manje od početnih.

Doziranje kod dece i adolescenata uzrasta do 18 godina na hemodijalizi

Ciljne vrednosti hemoglobina kod dece su između 9,5 g/dL i 11 g/dL.

Eqralys se daje nakon završetka hemodijalizne procedure.

Doze za decu i adolescente su izražene prema telesnoj masi u kilogramima. Preporučena početna doza je 50 i.j./kg. Ova doza se daje 3 puta nedeljno, intravenski (injekcija u venu u trajanju od 1 - 5 minuta).

U zavisnosti od odgovora anemije na lečenje, doza može da se koriguje svake 4 nedelje, dok se ne postigne odgovarajući efekat. Lekar će redovno kontrolisati krvnu sliku deteta radi praćenja dejstva leka na njegov organizam.

Doziranje kod odraslih pacijenata na peritonealnoj dijalizi

Lekar će održavati koncentraciju Vašeg hemoglobina između 10 g/dL i 12 g/dL.

Uobičajena početna doza je 50 i.j./kg, 2 puta nedeljno.

U zavisnosti od odgovora malokrvnosti na lečenje, doza može da se koriguje svake 4 nedelje, dok se ne postigne odgovarajući efekat. Ukupna nedeljna doza koju možete da primite ne bi trebalo da bude veća od 200 i.j./kg.

Vaš lekar će redovno kontrolisati Vašu krvnu sliku radi praćenja dejstva leka na Vaš organizam.

Doziranje kod odraslih pacijenata sa oboljenjem bubrega koji još uvek nisu na dijalizi

Uobičajena početna doza je 50 i.j./kg. Ova doza se daje 3 puta nedeljno.

Vaš lekar može da koriguje početnu dozu leka sve dok se Vaše stanje ne stabilizuje. Kada se Vaše stanje stabilizuje primaćete određene doze leka Eqralys, 3 puta nedeljno. Maksimalna doza obično iznosi 200 i.j./kg, 3 puta nedeljno.

Lekar će redovno kontrolisati Vašu krvnu sliku radi praćenja dejstva leka na Vaš organizam.

Doziranje kod odraslih pacijenata na hemioterapiji

Vaš lekar može da započne lečenje lekom Eqralys ukoliko su vrednosti hemoglobina 10 g/dL ili manje. Nakon početka lečenja, Vaš lekar će održavati vrednosti hemoglobina između 10 g/dL i 12 g/dL.

Uobičajena početna doza je 150 i.j./kg. Ova doza se daje 3 puta nedeljno, potkožno.

Isto tako, Vaš lekar može da vam propiše početnu dozu od 450 i.j./kg, jednom nedeljno. Vaš lekar može da koriguje početnu dozu u zavisnosti od odgovora anemije na terapiju. Lek Eqralys ćete primati još mesec dana posle završetka hemioterapije.

Doziranje kod odraslih pacijenata na programu preoperativne donacije autologne krvi

Uobičajena početna doza je 600 i.j./kg. Ova doza se daje 2 puta nedeljno, intravenski. Lek Eqralys ćete primati u toku 3 nedelje pre operacije. Osim toga, dobijaćete suplemente gvožđa pre i tokom terapije da bi se povećala efikasnost leka Eqralys.

Način primene

Napunjeni injekcioni špricevi su spremni za primenu. Špricevi su namenjeni za jednokratnu upotrebu. Eqralys ne sme da se mućka i da se meša sa drugim rastvorima.

Ukoliko se Eqralys daje potkožno, količina leka koja se daje u jedno injekciono mesto ne sme da bude veća od 1 mL.

Prilikom primene leka Eqralys uvek sledite sledeća uputstva:

1. Izvadite jedan hermetički zatvoren blister sa špricem iz frižidera, ostavite ga 15 - 30 minuta na sobnoj temperaturi pre upotrebe.
2. Izvadite špic iz blistera i proverite da li je rastvor bistar, bezbojan i bez vidljivih čestica.
3. Skinite zaštitni poklopac sa igle i istisnite vazduh iz šprica i igle, postavljanjem šprica u vertikalni položaj i laganim potiskivanjem klipa prema gore.
4. Ubrizgajte rastvor prema uputstvima Vašeg lekara. Ukoliko niste sigurni, obratite se Vašem lekaru ili medicinskom osoblju.

Ne smete koristiti lek Eqralys ukoliko:

- je došlo do ulaska vazduha u blister ili je blister na bilo koji drugi način oštećen;
- je rastvor obojen ili se u njemu vide čestice;
- je došlo do izlivanja rastvora iz šprica u blister ili ukoliko postoji kondenzacija unutar blistera;
- znate ili mislite da je rastvor bio slučajno zamrznut.

Prelazak sa intravenskog (u venu) na supkutani (potkožni) način primene leka

Kada se Vaše stanje stabilizuje primaćete odgovarajuće doze leka Eqralys. Vaš lekar može da odluči da je bolje da dobijate lek Eqralys potkožno, nego intravenski (u venu).

Ukoliko se promeni način primene, doza leka ostaje ista. Nakon toga, Vaš lekar će tražiti da uradite analize krvi da bi procenio da li je potrebna korekcija doze.

Samostalno ubrizgavanje leka Eqralys potkožno

Na početku lečenja, injekcije leka Eqralys će Vam davati medicinsko osoblje. Međutim, ukoliko Vaš lekar proceni da možete samostalno da dajete sebi injekcije leka Eqralys potkožno, treba da prođete specijalnu obuku. Ne pokušavajte da sami sebi dajete injekcije ukoliko niste za to obučeni.

Ako ste primili više leka Eqralys nego što treba

Lek Eqralys ima veliku terapijsku širinu (bezbedan je u primeni) i u slučaju predoziranja ovim lekom neželjena dejstva se javljaju retko. Ukoliko mislite da ste primili veću dozu leka Eqralys od onoga što Vam je preporučeno, odmah se obratite Vašem lekaru ili medicinskoj sestri.

Ako ste zaboravili da primite lek Eqralys

Ne očekuje se da lekar ili obučeno medicinsko osoblje zaborave da Vam primene lek na vreme. Ne uzimajte duplu dozu da bi nadoknadili propuštenu.

Ako naglo prestanete da primite lek Eqralys

O prekidu primene leka odlučuje Vaš lekar. Ako imate bilo kakvih dodatnih pitanja o primeni leka Eqralys, obratite se svom lekaru.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Ozbiljna neželjena dejstva:

Ozbiljne kožne reakcije uključujući *Stevens-Johnson* sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu su prijavljene tokom terapije epoetinom. Ove reakcije se mogu javiti u početku kao crvenkaste kružne promene oblika mete ili kružne promene koje često imaju mehuriće u sredini lokalizovane na trupu, ljuštenje kože, čirevi u ustima, ždrelo, nosu, polnim organima i očima i mogu im prethoditi povišena telesna temperatura i simptomi slični gripu. Prestanite odmah sa primanjem leka Eqralys ukoliko Vam se ove promene jave i obratite se lekaru i zatražite medicinski nadzor odmah. Videti takođe odeljak 2.

Ukoliko osetite glavobolju (naročito ukoliko glavobolja nastaje naglo, ima probadajući karakter i liči na migrenu), zbunjenost ili imate konvulzije (grčeve), odmah se obratite Vašem lekaru. Ovi simptomi mogu da predstavljaju znake upozorenja da je došlo do naglog porasta krvnog pritiska, što zahteva hitno lečenje.

Ukoliko primetite pojavu nekog od navedenih neželjenih dejstava odmah se obratite Vašem lekaru ili medicinskoj sestri:

Veoma česta neželjena dejstva

Mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji primaju lek Eqralys.

- Simptomi slični gripu, glavobolja, bol u zglobovima, osećaj slabosti, zamor i vrtoglavica.

Česta neželjena dejstva

Mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji primaju lek:

- Porast krvnog pritiska. Porast krvnog pritiska može zahtevati odgovarajuće lečenje (ili prilagođavanje lečenja ukoliko već uzimate lekove za povišeni krvni pritisak). Vaš lekar će redovno pratiti Vaš krvni pritisak u toku primene leka Eqralys, posebno na početku terapije.
- Bol u grudima. Nedostatak vazduha, bolno oticanje nogu, koji mogu predstavljati simptome stvaranja krvnih ugrušaka (plućna embolija, tromboza dubokih vena).
- Moždani udar (nedovoljno snabdevanje mozga krvlju, što se može manifestovati nemogućnošću da pokrećete jedan ili oba ekstremiteta na jednoj strani tela, nemogućnošću da razumete govor ili da razgovetno govorite ili nemogućnošću da vidite deo vidnog polja).
- Ospa po koži i oticanje kapaka (edem), što može biti rezultat alergijske reakcije.
- Zgrušavanje krvi u dijaliznom sistemu.

Povremena neželjena dejstva

Mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji primaju lek:

- Cerebralna hemoragija (krvarenje u mozgu).

Retka neželjena dejstva

Mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji primaju lek:

- Reakcije preosetljivosti

Veoma retka neželjena dejstva

Mogu da se jave kod najviše 1 na 10000 pacijenata koji primaju lek:

- Povećanje broja krvnih pločica (trombocita), koji normalno učestvuju u formiranju krvnog ugruška. Vaš lekar će voditi računa o tome.

Neželjena dejstva sa nepoznatom učestalošću

Učestalost ovih neželjenih dejstava ne može da se proceni na osnovu raspoloživih podataka.

- Oticanje, uglavnom kapaka i usana (*Quincke*-ov edem) i alergijske reakcije slične šoku sa simptomima trnjenja, crvenila, svraba, naleta toplote i ubrzanog pulsa.
- Vaskularni i trombotički događaji (zgrušavanje krvi u krvnim sudovima), kao što su poremećaj snabdevanja mozga krvlju, tromboza krvnih sudova mrežnjače, nedovoljna prokrvljenost srčanog mišića, infarkt miokarda (srčani udar), arterijska tromboza, proširenje krvnog suda (aneurizma).

- Izolovana aplazija crvene krvne loze (PRCA). PRCA može da se javi kod pacijenata nekoliko meseci do nekoliko godina nakon potkožne primene eritropoetina. PRCA označava nesposobnost organizma da stvara dovoljno crvenih krvnih zrnaca u koštanoj srži (videti odeljak “Upozorenja i mere opreza”).
- Svrab (pruritus).

Ostala neželjena dejstva:

Pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom (progresivno oštećenje bubrežne funkcije)

- porast krvnog pritiska, zbog čega može biti potrebno uvođenje lekova za lečenje povišenog krvnog pritiska ili povećanje doze ovih lekova ukoliko ih već uzimate. Lekar će redovno kontrolisati Vaš krvni pritisak tokom lečenja lekom Eqrals, a naročito na početku terapije.
- može doći do tromboze šanta (začepljenja spoja između arterija i vena) naročito ukoliko imate nizak krvni pritisak ili komplikacije arteriovenske fistule. Vaš lekar će kontrolisati šant i ukoliko je potrebno propisaće odgovarajuće lekove za sprečavanje tromboze.

Pacijenti sa rakom

- tromboza (stvaranje krvnog ugruška) (videti odeljak „Upozorenja i mere opreza“).
- porast krvnog pritiska. Lekar će redovno kontrolisati Vaše vrednosti hemoglobina i krvni pritisak.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Eqrals

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Eqrals posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju nakon: „Važi do“. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca

Čuvati u frižideru na temperaturi od 2°C do 8°C, u originalnom pakovanju (radi zaštite od svetlosti). Ne zamrzavati.

Rok upotrebe leka nakon prvog otvaranja:

Lek je namenjen za jednokratnu upotrebu, upotrebiti odmah.

Neupotrebljeni lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljeni lekovi od građana. Neupotrebljeni lekovi se ne smeju baciti u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Eqralys

Aktivna supstanca:

1 napunjen injekcioni špric sa 0,6 mL rastvora za injekciju sadrži 2000 i.j. što odgovara 15,36 mikrograma epoetina zeta* (rekombinantnog humanog eritropoetina), odnosno 25,6 mikrograma epoetina zeta izraženog na 1 mL.

1 mL rastvora sadrži 3333 i.j. epoetina zeta.

* proizveden tehnologijom rekombinantne DNK na u ćelijama ovarijuma kineskog hrčka (CHO, engl. *Chinese Hamster Ovary*).

Pomoćne supstance:

Polisorbat 20; natrijum-dihidrogenfosfat, dihidrat; natrijum-monohidrogenfosfat, dihidrat; kalcijum-hlorid, dihidrat; glicin; leucin; izoleucin; glutaminska kiselina; fenilalanin; natrijum-hlorid; treonin; natrijum-hidroksid (za korekciju pH); hlorovodonična kiselina (za korekciju pH); voda za injekcije.

Kako izgleda lek Eqralys i sadržaj pakovanja

Eqralys rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu je bistar i bezbojni rastvor.

Unutrašnje pakovanje: napunjeni stakleni špric (staklo tip I) sa zaštićenom fiksiranom čeličnom iglom i klipom (PTFE, politetrafluoretilen).

Intermedijarno pakovanje je blister sa po dva napunjena šprica.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 3 blistera sa po 2 napunjena šprica.

Jedna kutija sadrži 6 napunjenih injekcionih špriceva sa fiksiranim iglama i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

HEMOFARM AD VRŠAC, Beogradski put bb, Vršac, Republika Srbija

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Avgust, 2018.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

Eqralys, 2000 i.j./0,6 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu 6 x 0,6 mL:
515-01-03106-17-001 od 13.08.2018.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

KLINIČKI PODACI

Terapijske indikacije

- Terapija simptomatske anemije povezane sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom (HBI) kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata:
 - Terapija anemije povezane sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata na hemodijalizi i kod odraslih pacijenata na peritonealnoj dijalizi (videti odeljak: „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka”).
 - Terapija teške anemije renalnog porekla praćene kliničkim simptomima kod odraslih pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom koji još uvek nisu na dijalizi (videti odeljak: „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka”).
- Terapija anemije i smanjenje potreba za transfuzijom krvi kod odraslih pacijenata na hemioterapiji zbog solidnih tumora, malignog limfoma ili multiplog mijeloma, kod kojih postoji rizik od transfuzije zbog njihovog opšteg stanja (npr. kardiovaskularni status, anemija pre uvođenja hemioterapije).
- Eqrals se može koristiti za povećanje produkcije autologne krvi kod pacijenata na programu preoperativne donacije autologne krvi (PDAK). U ovoj indikaciji je potrebna procena odnosa koristi i rizika od tromboembolijskih događaja. Terapija se može primeniti samo kod pacijenata sa umerenom anemijom (bez deficita gvožđa) i ukoliko procedure čuvanja krvi nisu dostupne ili nisu dovoljne kod planiranog velikog elektivnog hirurškog zahvata gde se očekuje da će potrebe za krvlju biti velike (4 i više jedinica krvi kod žena ili 5 i više jedinica kod muškaraca).

Doziranje i način primene

Lečenje lekom Eqrals se sprovodi pod nadzorom lekara koji ima iskustvo u lečenju pacijenata sa navedenim indikacijama.

Doziranje

Terapija simptomatske anemije kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom

Lek Eqrals se primenjuje supkutano ili intravenski.

Ciljne koncentracije hemoglobina kod odraslih su od 10 do 12 g/dL (6,2 - 7,5 mmol/L), a kod pedijatrijskih pacijenata od 9,5 do 11 g/dL (5,9 - 6,8 mmol/L). Koncentracija hemoglobina ne sme da bude viša od navedenih gornjih granica ciljnih koncentracija.

Simptomi i sekvele anemije variraju zavisno od uzrasta, pola i težine bolesti, te je neophodan individualni pristup u terapiji pacijenata.

Eqrals se primenjuje supkutano ili intravenski u cilju povećanja koncentracije hemoglobina do najviše 12 g/dL (7,5 mmol/L). Zbog intraindividualne varijabilnosti, vrednosti hemoglobina mogu povremeno biti iznad ili ispod ciljnih vrednosti za određenog pacijenta. Promene u koncentraciji hemoglobina se koriguju odgovarajućim prilagođavanjem doze, imajući u vidu ciljni opseg od 10 g/dL (6,2 mmol/L) do 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Treba izbegavati da se koncentracija hemoglobina održava iznad 12 g/dL. U nastavku teksta je opisan način na koji se prilagođava doza, ukoliko su koncentracije hemoglobina veće od 12 g/dL (7,5 mmol/L). Treba izbegavati da koncentracije hemoglobina rastu brže od 2 g/dL (1,25 mmol/L) za 4 nedelje. Ukoliko do toga dođe, doza se koriguje na odgovarajući način.

Neophodno je redovno praćenje zdravstvenog stanja pacijenta da bi se obezbedila primena najmanje odobrene efikasne doze leka Eqralsy potrebne za adekvatnu kontrolu simptoma anemije pri održavanju koncentracije hemoglobina ispod ili na nivou od 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Oprez je potreban prilikom povećanja doze leka Eqralsy kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom. Kod pacijenata sa lošim odgovorom na lek procenjenim na osnovu promene koncentracije hemoglobina, treba razmotriti druga moguća objašnjenja za loš terapijski odgovor (videti odeljke: „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka” i „Farmakodinamski podaci” iz Sažetka karakteristika leka).

Kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom i klinički ispoljenom ishemijskom bolešću srca ili kongestivnom srčanom insuficijencijom, hemoglobin treba održavati u koncentraciji koja ne prelazi gornju granicu ciljnih koncentracija.

Odrasli pacijenti na hemodijalizi

Eqralsy se može primenjivati supkutano ili intravenski.

Terapija je podeljena u dve faze:

1. *Faza korekcije:* 50 i.j./kg, 3 puta nedeljno. Ukoliko je potrebno podešavanje doze, to treba uraditi postepeno, u koracima, sa razmakom od najmanje 4 nedelje. U svakom koraku povećanje ili smanjenje doze treba da bude za 25 i.j./kg, 3 puta nedeljno.
2. *Faza održavanja:* Prilagođavanje doze da bi se održala koncentracija hemoglobina na željenom nivou: Hb između 10 i 12 g/dL (6,2 - 7,5 mmol/L). Preporučena ukupna nedeljna doza je između 75 i 300 i.j./kg.

Klinički podaci pokazuju da su potrebne veće doze održavanja kod pacijenata sa veoma niskim početnim koncentracijama hemoglobina (< 6 g/dL ili < 3,75 mmol/L), nego kod pacijenata kod kojih je inicijalna anemija manje teška (> 8 g/dL ili > 5 mmol/L).

Pedijatrijski pacijenti na hemodijalizi

Terapija je podeljena u dve faze:

1. *Faza korekcije:* 50 i.j./kg, 3 puta nedeljno, intravenski. Ukoliko je potrebno podešavanje doze, to treba uraditi postepeno, u koracima od 25 i.j./kg, 3 puta nedeljno, u razmacima od najmanje 4 nedelje dok se ne postigne željena koncentracija hemoglobina.
2. *Faza održavanja:* Prilagođavanje doze da bi se održala koncentracija hemoglobina na željenom nivou između 9,5 i 11 g/dL (5,9 - 6,8 mmol/L).

Uopšteno, kod dece i adolescenata telesne mase manje od 30 kg potrebne su veće doze održavanja, nego kod odraslih i kod dece telesne mase veće od 30 kg. U kliničkim ispitivanjima, nakon 6 meseci terapije, zabeležene su sledeće doze održavanja:

	Doza (i.j./kg, 3 puta nedeljno)	
Telesna masa (kg)	Mediana	Uobičajena doza održavanja
< 10	100	75 - 150
10 - 30	75	60 - 150
> 30	33	30 - 100

Dostupni klinički podaci pokazuju da su potrebne veće doze održavanja kod pacijenata sa veoma niskim početnim koncentracijama hemoglobina (< 6,8 g/dL ili < 4,25 mmol/L), nego kod pacijenata kod kojih je početna koncentracija hemoglobina veća (> 6,8 g/dL ili > 4,25 mmol/L).

Odrasli pacijenti na peritonealnoj dijalizi

Eqralsy se može primenjivati supkutano ili intravenski.

Terapija je podeljena u dve faze:

1. *Faza korekcije*: početna doza je 50 i.j./kg, 2 puta nedeljno.
2. *Faza održavanja*: prilagođavanje doze da bi se održala koncentracija hemoglobina na željenom nivou: Hb između 10 i 12 g/dL (6,2 - 7,5 mmol/L). Doza održavanja je između 25 i 50 i.j./kg 2 puta nedeljno u vidu dve jednake doze.

Odrasli pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom koji još uvek nisu na dijalizi

Eqrals se može primenjivati supkutano ili intravenski.

Terapija je podeljena u dve faze:

1. *Faza korekcije*: Početna doza je 50 i.j./kg, 3 puta nedeljno, nakon čega se, ukoliko je potrebno, doza povećava za 25 i.j./kg (3 puta nedeljno), dok se ne postigne željena koncentracija hemoglobina (povećanje doze se sprovodi u intervalima od najmanje 4 nedelje).
2. *Faza održavanja*: Prilagođavanje doze da bi se održala koncentracija hemoglobina na željenom nivou: Hb između 10 i 12 g/dL (6,2 - 7,5 mmol/L). Doza održavanja je između 17 i 33 i.j./kg, 3 puta nedeljno.

Maksimalna doza ne treba da bude veća od 200 i.j./kg, 3 puta nedeljno.

Terapija anemije kod odraslih pacijenata na hemioterapiji

Lek Eqrals se primenjuje supkutano kod pacijenata sa anemijom (koncentracija hemoglobina ≤ 10 g/dL ($\leq 6,2$ mmol/L)). Simptomi i sekvele anemije variraju u zavisnosti od uzrasta, pola i težine bolesti, te je neophodno da lekar izvrši procenu toka bolesti i stanja pacijenta za svakog pacijenta posebno (individualni pristup u lečenju pacijenata).

Zbog intraindividualne varijabilnosti, koncentracije hemoglobina mogu povremeno biti iznad ili ispod ciljnih vrednosti za određenog pacijenta. Promene u koncentraciji hemoglobina se koriguju odgovarajućim prilagođavanjem doze, imajući u vidu ciljni opseg od 10 g/dL (6,2 mmol/L) do 12 g/dL (7,5 mmol/L). Treba izbegavati da se koncentracija hemoglobina održava iznad 12 g/dL (7,5 mmol/L). U nastavku teksta je opisan način na koji se prilagođava doza, ukoliko su koncentracije hemoglobina veće od 12 g/dL (7,5 mmol/L)

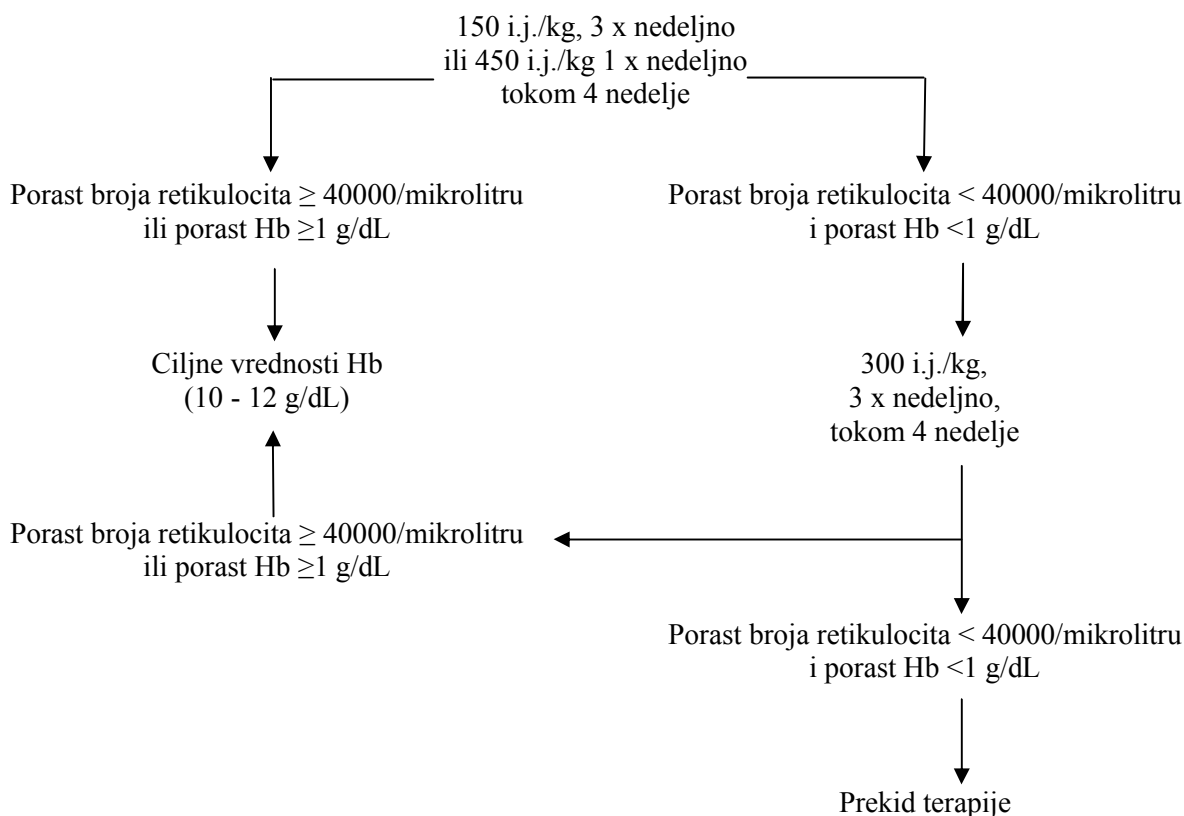
Neophodno je redovno praćenje zdravstvenog stanja pacijenta da bi se obezbedila odgovarajuća kontrola simptoma anemije sa najmanjom odobrenom dozom leka Eqrals.

Terapiju lekom Eqrals treba nastaviti do mesec dana nakon završetka hemioterapije.

Inicijalna doza je 150 i.j./kg, 3 puta nedeljno, supkutano. Isto tako, Eqrals se može primeniti u inicijalnoj dozi od 450 i.j./kg, jednom nedeljno, supkutano.

Ukoliko se nakon 4 nedelje terapije koncentracija hemoglobina poveća za najmanje 1 g/dL (0,62 mmol/L) ili se broj retikulocita poveća za ≥ 40000 ćelija/mikrolitru u odnosu na početne vrednosti, doza ostaje ista (150 i.j./kg 3 puta nedeljno ili 450 i.j./kg jednom nedeljno). Ukoliko je porast hemoglobina manji od 1 g/dL ($< 0,62$ mmol/L) i porast broja retikulocita manji od 40000 ćelija/mikrolitru u odnosu na početne vrednosti, doza se povećava na 300 i.j./kg 3 puta nedeljno. Ukoliko se nakon naredne 4 nedelje terapije sa dozom od 300 i.j./kg 3 puta nedeljno, koncentracija hemoglobina poveća za ≥ 1 g/dL (0,62 mmol/L) ili se broj retikulocita poveća za ≥ 40000 ćelija/mikrolitru terapija se nastavlja dozom od 300 i.j./kg, 3 puta nedeljno. Međutim, ukoliko je porast hemoglobina < 1 g/dL ($< 0,62$ mmol/L) i porast broja retikulocita < 40000 ćelija/mikrolitru u odnosu na početne vrednosti, mala je verovatnoća da će doći do odgovora i terapiju treba prekinuti.

Preporučeni način doziranja je prikazan šematski:



Nakon postizanja terapijskog cilja za svakog pacijenta ponaosob, doza se smanjuje za 25 do 50% da bi se koncentracije hemoglobina zadržale na tom nivou. Treba razmotriti adekvatnu titraciju doze.

Prilagođavanje doze

Ukoliko je brzina porasta hemoglobina > 2 g/dL ($> 1,25$ mmol/L) mesečno, doza leka Eqralsys treba da se smanji za 25 - 50%. Ukoliko su koncentracije hemoglobina veće od 12 g/dL (7,5 mmol/L), terapija se prekida dok se vrednosti hemoglobina ne smanje na 12 g/dL (7,5 mmol/L) ili manje od toga, nakon čega se lečenje nastavlja sa dozom koja je za 25% niža od prethodne.

Odrasli pacijenti koji su u programu preoperativne donacije autologne krvi

Eqralsys se primenjuje intravenski.

U vreme donacije krvi, Eqralsys treba primeniti po završetku procesa donacije krvi.

Kod pacijenata sa blagom anemijom (hematokrit 33 - 39%), kod kojih se zahteva predepozit ≥ 4 jedinice krvi, primenjuje se doza od 600 i.j./kg, 2 puta nedeljno, tokom 3 nedelje pre operacije.

Svi pacijenti koji su na terapiji lekom Eqralsys treba da dobiju adekvatnu nadoknadu gvožđa (npr. peroralno 200 mg/dan elementarnog gvožđa) tokom celog terapijskog perioda. Gvožđe treba primeniti što je moguće ranije, čak i više nedelja pre inicijalnog autolognog predepozita, kako bi se obezbedile adekvatne rezerve gvožđa pre početka terapije lekom Eqralsys.

Način primene

Za uputstvo o rukovanju lekom pre primene videti odeljak: „Posebne mere opreza pri „odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom) ”.

Intravenska injekcija

Intravenska injekcija treba da se daje tokom najmanje 1 - 5 minuta u zavisnosti od ukupne doze. Kod pacijenata na hemodijalizi, može se dati bolus injekcija tokom dijalizne procedure preko odgovarajućeg venskog ulaza u dijaliznoj liniji. Drugi način je da se injekcija može dati na kraju dijalizne procedure u postojeću kanilu. U istu kanilu se odmah posle toga ubrizgava 10 mL 0,9% NaCl (9 mg/mL) da bi se isprala zaostala količina leka i omogućio njegov potpuni ulazak u cirkulaciju.

Sporija intravenska primena se preporučuje kod pacijenata koji reaguju na terapiju pojavom simptoma sličnih gripu ("flu-like" simptomi).

Lek Eqrals se ne sme primenjivati u intravenskoj infuziji, niti mešati sa drugim lekovima (videti odeljak: „Inkompatibilnost”).

Supkutana primena

U jedno injekciono mesto se ne sme injektovati volumen veći od 1 mL. Ukoliko treba dati veći volumen, treba odabrati nekoliko injekcionih mesta.

Injekcije se daju u predelu ekstremiteta ili prednjeg trbušnog zida.

Kontraindikacije

- Preosetljivost na eritropoetin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku: „Lista pomoćnih supstanci”.
- Pacijenti kod kojih je usled terapije bilo kojim eritropoetinom došlo do pojave izolovane aplazije crvene krvne loze (*Pure Red Cell Aplasia – PRCA*) ne treba da primaju lek Eqrals, niti bilo koji drugi eritropoetin (videti odeljak: „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka”).
- Neregulisana hipertenzija.
- Kod primene leka Eqrals u indikaciji „povećanje produkcije autologne krvi“, kontraindikacije su: infarkt miokarda ili cerebrovaskularni insult mesec dana pre početka terapije, nestabilna angina pektoris, povećani rizik od duboke venske tromboze, kao što je venska tromboembolija u anamnezi.
- Pacijenti koji iz bilo kog razloga ne mogu da dobiju odgovarajuću profilaksu tromboze.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšta upozorenja i mere opreza

Kao i kod primene drugih eritropoetina, tokom terapije lekom Eqrals može doći do porasta krvnog pritiska. Neophodno je redovno praćenje i adekvatna kontrola krvnog pritiska pre terapije, u inicijalnoj fazi lečenja i redovno u toku terapije lekom Eqrals. Tokom lečenja eritropoetinom može biti potrebno da se uvede ili pojača antihipertenzivna terapija. Ukoliko se ne postigne adekvatna kontrola krvnog pritiska, terapija lekom Eqrals se obustavlja.

Eqrals treba sa oprezom primenjivati kod pacijenata sa epilepsijom i kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom jetre.

Tokom terapije eritropoetinom može doći do umerenog, dozno zavisnog porasta broja trombocita u granicama normalnih vrednosti. Broj trombocita se normalizuje tokom terapije. Preporučuje se redovno praćenje broja trombocita tokom prvih 8 nedelja terapije.

Pre početka terapije i tokom terapije lekom Eqrals treba razmotriti i adekvatno lečiti druge uzroke anemije (deficit gvožđa, hemoliza, krvarenje, deficit vitamina B₁₂ ili folne kiseline). U većini slučajeva vrednosti feritina u krvi opadaju istovremeno sa porastom hematokrita. Da bi se postigao optimalni odgovor na terapiju eritropoetinom treba obezbediti adekvatne depoe gvožđa:

- kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom i vrednostima feritina u serumu ispod 100 nanograma/mL, preporučuje se peroralna nadoknada gvožđa u dozi od 200 - 300 mg/dan (100 - 200 mg/dan kod pedijatrijskih pacijenata)
- kod pacijenata sa malignim oboljenjima kod kojih je saturacija transferina ispod 20% preporučuje se oralna nadoknada gvožđa u dozi od 200 - 300 mg/dan.

Kod pacijenata sa malignim oboljenjima treba ispitati sve navedene dodatne uzroke anemije pre donošenja odluke o povećanju doze eritropoetina.

U slučaju paradoksalnog smanjenja koncentracije hemoglobina i razvoja teške anemije udružene sa niskim brojem retikulocita, treba odmah prekinuti terapiju epoetinom i uraditi testiranje na anti-eritropoetinska antitela. Ovi slučajevi su prijavljeni kod pacijenata sa hepatitisom C na terapiji interferonom i ribavirinom, koji su istovremeno primali epoetine. Epoetini nisu odobreni u terapiji anemije povezane sa hepatitisom C.

Da bi se unapredilo praćenje lekova za stimulaciju eritropoeze (*Erythropoiesis-stimulating agents – ESA*), naziv ESA treba da bude jasno naznačen u medicinskoj dokumentaciji pacijenta.

U perioperativnom periodu treba se pridržavati načela dobre prakse u rukovanju sa krvlju.

Pacijenti sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom

Koncentracije hemoglobina

Kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom održavana koncentracija hemoglobina ne sme da bude veća od gornje granice ciljnih koncentracija naznačenih u odeljku: „Doziranje i način primene”. U kliničkim ispitivanjima je zapažen veći rizik od smrti i ozbiljnih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja uključujući insult kada su, usled primene ESA, vrednosti hemoglobina bile veće od 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Kontrolisana klinička ispitivanja nisu pokazala značajnu korist od primene epoetina kada su koncentracije hemoglobina bile iznad vrednosti potrebnih za kontrolu simptoma anemije i za izbegavanje transfuzije krvi.

Neophodna je redovna kontrola vrednosti hemoglobina sve dok se one ne stabilizuju, kao i periodično nakon toga. Da bi se smanjio rizik od nastanka ili pogoršanja hipertenzije brzina porasta hemoglobina treba da bude oko 1 g/dL (0,62 mmol/L) mesečno i ne sme biti veća od 2 g/dL (1,25 mmol/L) mesečno.

Stanje pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom koji primaju lek Eqralsy supkutano treba redovno pratiti u cilju pravovremenog otkrivanja gubitka efikasnosti leka. Gubitak efikasnosti se definiše kao izostajanje ili smanjenje odgovora na terapiju lekom Eqralsy kod pacijenata kod kojih je ranije postojao odgovor na ovu terapiju, a ogleda se u konstantnom smanjenju koncentracije hemoglobina bez obzira na povećanje doze leka Eqralsy.

Oprez je neophodan pri povećanju doze leka Eqralsy kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, zbog toga što visoke kumulativne doze epoetina mogu biti udružene sa povećanjem rizika od mortaliteta, ozbiljnih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja. Kod pacijenata sa lošim odgovorom u odnosu na promenu koncentraciju hemoglobina na epoetine, treba razmotriti druga moguća objašnjenja za loš terapijski odgovor (videti odeljke: „Doziranje i način primene” i „Farmakodinamski podaci” iz Sažetka karakteristika leka).

Ukoliko izostaje odgovor na terapiju eritropoetinom treba razmotriti druge uzroke, kao što su: deficit gvožđa, vitamina B₁₂ ili folne kiseline; intoksikacija aluminijumom; interkurentne infekcije; inflamatorna stanja ili trauma; okultno (skriveno) krvarenje; hemoliza ili fibroza koštane srži bilo kog porekla.

Prijavljeni su veoma retki slučajevi aplazije crvenih krvnih zrnaca (*Pure Red Cell Aplasia - PRCA*) prouzrokovane stvaranjem antitela, nakon supkutane primene eritropoetina kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom. Kod pacijenata kod kojih je došlo do naglog smanjenja efikasnosti leka koje se ogleda u opadanju koncentracije hemoglobina (1 - 2 g/dL mesečno) i porastu potrebe za transfuzijama, treba

prekontrolisati broj retikulocita i tipične uzroke izostanka odgovora na terapiju (npr. deficit gvožđa, folne kiseline, B₁₂ vitamina, intoksikacija aluminijumom, infekcija ili inflamacija, krvarenje ili hemoliza). Ukoliko se ne identifikuju drugi razlozi za smanjenje efikasnosti, treba razmotriti ispitivanje koštane srži u cilju postavljanja dijagnoze PRCA.

Ukoliko se postavi dijagnoza PRCA, terapiju lekom Eqralsy treba odmah obustaviti i razmotriti testiranje na prisustvo antitela na eritropoetin. Pacijenti se ne smeju prevoditi na drugi preparat, jer postoji rizik od ukrštene reakcije stvorenih antitela sa drugim eritropoetinima. Treba isključiti druge uzroke PRCA i primeniti adekvatnu terapiju.

Preporučuje se redovno praćenje broja retikulocita u cilju pravovremenog otkrivanja smanjenja efikasnosti terapije kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom.

U izolovanim slučajevima je bila zabeležena hiperkalemija. Kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom korekcija anemije može da izazove porast apetita i samim tim veći unos kalijuma i proteina. Možda će biti potrebno periodično prilagođavanje propisanog dijaliznog režima da bi se vrednosti uree, kreatinina i kalijuma održale unutar željenog opsega. Kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom treba redovno pratiti elektrolite u serumu. Ukoliko dođe do porasta koncentracije kalijuma u serumu, treba razmotriti prekid terapije eritropoetinom dok se hiperkalemija ne koriguje.

Zbog povećanja hematokrita tokom terapije eritropoetinom, često je potrebno povećanje doze heparina tokom hemodijalize. Ukoliko heparinizacija nije optimalna može doći do začepljenja dijaliznog sistema.

Na osnovu raspoloživih podataka, korigovanje anemije eritropoetinom kod odraslih pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom koji još uvek nisu na dijalizi ne ubrzava progresiju bubrežne insuficijencije.

Odrasli pacijenti sa malignim oboljenjima koji su na hemioterapiji i imaju simptomatsku anemiju

U proceni adekvatnosti izbora terapije eritropoetinom kod pacijenata na hemioterapiji (pacijenti koji su pod rizikom od primene transfuzije), treba uzeti u obzir činjenicu da će se eritropoetinom indukovani eritrociti pojaviti 2 - 3 nedelje nakon primene eritropoetina.

Neophodna je redovna kontrola vrednosti hemoglobina sve dok se one ne stabilizuju, kao i periodično nakon toga. Ukoliko je brzina porasta hemoglobina veća od 2 g/dL (1,25 mmol/L) mesečno ili je koncentracija hemoglobina veća od 12 g/dL (7,5 mmol/L), doza epoetina treba da se koriguje da bi se smanjio rizik od tromboze (videti odeljak: „Doziranje i način primene”).

Kod pacijenata sa malignim oboljenjima koji su primali eritropoetin zabeležena je povećana incidenca trombotičkih vaskularnih događaja (videti odeljak: „Neželjena dejstva”). Shodno tome, treba proceniti da li korist od terapije opravdava potencijalni rizik, posebno kod pacijenata sa malignim oboljenjima koji imaju veliki rizik od tromboze, kao što su gojaznost i prethodne epizode trombo-embolijskih komplikacija (npr. duboka venska tromboza ili embolija pluća).

Odrasli hirurški pacijenti na programu preoperativne donacije autologne krvi

Treba postupati u skladu sa upozorenjima i merama opreza vezanim za preoperativnu donaciju autologne krvi, naročito u pogledu nadoknade volumena.

Potencijal tumorskog rasta

Epoetini su faktori rasta koji primarno stimulišu stvaranje eritrocita. Receptori za eritropoetin mogu da se nalaze na površini raznih tumorskih ćelija. Kao i za sve faktore rasta, postoji mišljenje da epoetini mogu da stimulišu rast bilo koje vrste malignih ćelija. U nekoliko kontrolisanih ispitivanja epoetini nisu povećali ukupno preživljavanje, niti su smanjili rizik od progresije tumora kod pacijenata sa anemijom povezanom sa malignim oboljenjima.

Nekoliko kontrolisanih kliničkih ispitivanja, u kojima su epoetini primenjivani kod pacijenata sa različitim čestim tumorima, uključujući planocelularni karcinom glave i vrata, karcinom pluća i karcinom dojke, su pokazala neobjašnjivi porast mortaliteta.

U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima primene epoetina alfa i drugih faktora stimulacije eritropoeze (ESA) je pokazano sledeće:

- skraćanje vremena do progresije tumora kod pacijenata sa uznapredovalim karcinomom glave i vrata koji su bili na terapiji zračenjem, kada se epoetin primenjivao do postizanja ciljnih koncentracija hemoglobina iznad 14 g/dL (8,7 mmol/L);
- smanjenje ukupnog preživljavanja i porast smrtnosti usled progresije bolesti posle 4 meseca kod pacijenata sa metastatskim karcinomom dojke koji su bili na hemioterapiji, kada se epoetin primenjivao do postizanja ciljnih koncentracija hemoglobina od 12 g/dL do 14 g/dL (7,5 - 8,7 mmol/L);
- povećanje rizika od smrtnog ishoda kada se epoetin primenjivao do ciljne koncentracije hemoglobina od 12 g/dL (7,5 mmol/L) kod pacijenata sa aktivnim malignitetom koji nisu bili ni na terapiji zračenjem, niti na hemioterapiji. Faktori stimulacije eritropoeze nisu indikovani za lečenje ove grupe pacijenata.

U skladu sa prethodno navedenim, u nekim kliničkim situacijama se preferira transfuzija krvi za lečenje anemije kod pacijenata sa malignim oboljenjima. Odluka o započinjanju terapije rekombinantnim eritropoetinom treba da se zasniva na proceni odnosa koristi i rizika za svakog pacijenta ponaosob. Faktori, koje treba razmotriti su tip i stadijum tumora, stepen anemije, očekivano preživljavanje, uslovi lečenja i želja pacijenta (videti odeljak: „Farmakodinamski podaci” iz Sažetka karakteristika leka).

Teške kutane neželjene reakcije

Teške kutane neželjene reakcije uključujući *Stevens-Johnson* sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, koje mogu biti po životno ugrožavajuće ili sa smrtnim ishodom, su prijavljene tokom terapije epoetinom. Teži slučajevi ovih reakcija su prijavljeni kod terapije dugodelujućim epoetinima.

Kada se lek propisuje pacijentu treba ga informisati o ovim znacima i simptomima i pratiti ga pažljivo u pogledu kožnih reakcija. Ukoliko se znaci i simptomi koji ukazuju na ove reakcije pojave, primenu leka Eqrals treba odmah obustaviti i razmotriti primenu neke druge terapije.

Ukoliko je kod pacijenta došlo do pojave teške kožne reakcije kao što su *Stevens-Johnson* sindrom ili toksična epidermalna nekroliza usled primene leka Eqrals, sa terapijom se kod ovog pacijenta ne sme više nikad započinjati.

Lek Eqrals sadrži fenilalanin. Moguće je štetno delovanje kod pacijenata sa fenilketonurijom.

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, tako da se može smatrati da je suštinski bez natrijuma.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ne postoje podaci koji ukazuju na to da eritropoetin utiče na metabolizam drugih lekova.

Međutim, s obzirom na to da se ciklosporin vezuje za eritrocite, postoji mogućnost za interakciju sa drugim lekovima. Ukoliko se eritropoetin primenjuje istovremeno sa ciklosporinom, treba redovno pratiti vrednosti ciklosporina u krvi i korigovati dozu ciklosporina u skladu sa porastom hematokrita.

Ne postoje podaci koji govore u prilog interakcije između eritropoetina i G-CSF (faktora stimulacije granulocita) ili GM-CSF (faktora stimulacije granulocita i makrofaga) u pogledu hematološke diferencijacije ili proliferacije na uzorku biopsije tumora u *in vitro* uslovima.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Ne postoje adekvatna, dobro kontrolisana ispitivanja na trudnicama. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak: „Pretklinički podaci o bezbednosti leka” iz Sažetka karakteristika leka). Nije poznato da li se egzogeni epoetin zeta izlučuje putem mleka dojilja. Eritropoetin može da se koristi tokom trudnoće i dojenja isključivo ukoliko potencijalna korist za majku prevazilazi potencijalni rizik po fetus (odojče).

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Eqrals ne utiče ili ima zanemarljiv uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja vozilom i rukovanja mašinama.

Neželjena dejstva

Sažetak profila bezbednosti primene

Podaci iz kliničkih ispitivanja sa lekom Eqrals su u korelaciji sa profilom neželjenih dejstava drugih registrovanih eritropoetina. Na osnovu rezultata kliničkih ispitivanja drugih registrovanih eritropoetina, pojava neželjenih dejstava se očekuje kod oko 8% pacijenata. Neželjena dejstva se uglavnom javljaju kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom i malignitetom. Najčešće se javlja glavobolja i dozna zavisi porast krvnog pritiska. Može nastati hipertenzivna kriza sa simptomima sličnim encefalopatiji. Treba obratiti pažnju na pojavu naglo nastale, probadajuće glavobolje nalik migreni, kao na mogući znak upozorenja.

Kod pacijenata koji su primali eritropoetine prijavljena je pojava trombotičkih/vaskularnih događaja, kao što su: ishemija miokarda, infarkt miokarda, cerebrovaskularni događaji (npr. cerebralna hemoragija, cerebralni infarkt), tranzitorni ishemijski ataci, duboka venska tromboza, arterijska tromboza, embolija pluća, aneurizme, tromboza krvnih sudova retine, zgrušavanje krvi u dijaliznom sistemu.

Nakon lečenja epoetinom alfa tokom nekoliko meseci ili godina prijavljena je pojava antitelima posredovane eritroblastopenije (PRCA). Kod većine ovih pacijenata su postojala antitela na eritropoetin (videti odeljke: „Kontraindikacije” i „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka”).

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

U ovom odeljku učestalost neželjenih dejstava je definisana na sledeći način: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$), veoma retka ($< 1/10000$) i ona nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

U okviru svake grupe po učestalosti, neželjena dejstva su navedena u opadajućem nizu prema kriterijumu ozbiljnosti.

Učestalost može varirati zavisno od indikacije.

Organski sistem	Učestalost	Neželjeno dejstvo
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma retko	Trombocitoza (videti odeljak „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka”)
	Nepoznata učestalost	Antitelima posredovana eritroblastopenija (PRCA)
Poremećaji imunskog sistema	Retko	Reakcije preosetljivosti
	Veoma retko	Anafilaktička reakcija

Poremećaji nervnog sistema	Veoma često	Vrtoglavica (pacijenti sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom)
		Glavobolja (pacijenti sa malignim oboljenjem)
	Često	Moždani udar
		Vrtoglavica (pacijenti sa malignim oboljenjem)
		Glavobolja (pacijenti sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom)
	Povremeno	Cerebralna hemoragija
	Nepoznata učestalost	Cerebralni infarkt
		Hipertenzivna encefalopatija
		Tranzitorni ishemijski ataci
Poremećaji oka	Nepoznata učestalost	Tromboza krvnih sudova retine
Kardiološki poremećaji	Nepoznata učestalost	Infarkt miokarda
		Ishemija miokarda
Vaskularni poremećaji	Često	Tromboza dubokih vena (pacijenti sa malignim oboljenjem)
		Porast krvnog pritiska
	Nepoznata učestalost	Aneurizme
		Arterijska tromboza
		Tromboza dubokih vena (pacijenti sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom)
		Hipertenzivne krize
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Često	Plućna embolija (pacijenti sa malignim oboljenjem)
	Nepoznata učestalost	Plućna embolija (pacijenti sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Nespecifični kožni osip
	Veoma retko	Angioedem
	Nepoznata učestalost	Pruritus

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Veoma često	Bol u zglobovima (pacijenti sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom)
	Često	Bol u zglobovima (pacijenti sa malignim oboljenjem)
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Veoma često	Simptomi slični gripu (pacijenti sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom)
		Osećaj slabosti (pacijenti sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom)
		Zamor (pacijenti sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom)
	Često	Simptomi slični gripu (pacijenti sa karcinomom)
		Osećaj slabosti (pacijenti sa malignim oboljenjem)
		Zamor (pacijenti sa malignim oboljenjem)
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	Često	Zgrušavanje krvi u dijaliznom sistemu

Opis odabranih neželjenih dejstava

Odrasli i pedijatrijski pacijenti na hemodijalizi, odrasli pacijenti na peritonealnoj dijalizi i odrasli pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom koji još uvek nisu na dijalizi

Najčešće neželjeno dejstvo tokom terapije epoetinom alfa je dozno zavisni porast krvnog pritiska ili pogoršanje već postojeće hipertenzije. Porast krvnog pritiska se može regulisati lekovima. Preporučuje se praćenje krvnog pritiska naročito na početku terapije. U izolovanim slučajevima prijavljena su i sledeća neželjena dejstva kod pacijenata sa normalnim ili sniženim krvnim pritiskom: hipertenzivna kriza sa simptomima koji podsećaju na encefalopatiju (npr. glavobolja i konfuzija) i generalizovani tonično-klonični napadi, koji zahtevaju hitnu medicinsku intervenciju i intenzivnu medicinsku negu. Kao na mogući znak upozorenja, posebnu pažnju treba obratiti na glavobolju, koja nastaje naglo, ima probadajući karakter i liči na migrenu.

Kod pacijenata koji su skloni hipotenziji ili komplikacijama arteriovenske fistule (npr. stenoze, aneurizme i dr.) može doći do tromboze šanta. Kod ovih pacijenata se preporučuje rana revizija šanta i profilaksa tromboze primenom, na primer, acetilsalicilne kiseline.

Odrasli pacijenti sa malignim oboljenjem koji su na hemioterapiji i imaju simptomatsku anemiju

Kod pacijenata lečenih epoetinom alfa može doći do hipertenzije. Zbog toga je potrebna redovna kontrola koncentracije hemoglobina i krvnog pritiska.

Porast incidence trombotičkih vaskularnih događaja je zapažena kod pacijenata na terapiji stimulatorima eritropoeze (videti odeljke: „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka” i „Neželjena dejstva” - Opšta).

Odrasli hirurški pacijenti na programu preoperativne donacije autologne krvi

Nezavisno od terapije eritropoetinom, trombotički i vaskularni događaji mogu da se jave nakon ponavljanih flebotomija kod hirurških pacijenata sa već postojećom kardiovaskularnom bolešću. Zbog toga, kod pacijenata na programu preoperativne donacije autologne krvi treba vršiti rutinsku nadoknadu volumena.

Teške kožne neželjene reakcije

Teške kožne neželjene reakcije, uključujući *Stevens-Johnson* sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, koje mogu biti ugrožavajuće po život ili fatalne, su prijavljene udruženo sa terapijom epoetinom (videti odeljak: „Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka”).

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

Eritropoetin ima veoma veliku terapijsku širinu. Predoziranje eritropoetinom može da se manifestuje intenzivnijim farmakološkim dejstvom hormona. Ukoliko dođe do velikog porasta vrednosti hemoglobina, može se uraditi flebotomija. Ukoliko je neophodno, obezbeđuje se dodatna suportivna terapija.

FARMACEUTSKI PODACI

Lista pomoćnih supstanci

- Polisorbat 20
- Natrijum-dihidrogenfosfat, dihidrat
- Natrijum-monohidrogenfosfat, dihidrat
- Kalcijum-hlorid, dihidrat
- Glicin
- Leucin
- Izoleucin
- Glutaminska kiselina
- Fenilalanin
- Natrijum-hlorid
- Treonin
- Natrijum-hidroksid (za korekciju pH)
- Hlorovodonična kiselina (za korekciju pH)
- Voda za injekcije

Inkompatibilnost

U nedostatku ispitivanja kompatibilnosti, lek Eqrals se ne sme mešati sa drugim lekovima.

Rok upotrebe

30 meseci.

Rok upotrebe leka nakon prvog otvaranja:

Lek je namenjen za jednokratnu upotrebu, upotrebiti odmah.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati u frižideru na temperaturi od 2 do 8° C, u originalnom pakovanju (radi zaštite od svetlosti). Ne zamrzavati.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak: „Rok upotrebe”.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje: napunjeni stakleni špric (staklo tip I) sa zaštićenom fiksiranom čeličnom iglom i klipom (PTFE, politetrafluoretilen).

Intermedijarno pakovanje je blister sa po dva napunjena šprica.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija sa 3 blistera sa po 2 napunjena šprica.

Jedna kutija sadrži 6 napunjenih injekcionih špriceva sa fiksiranim iglama i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Uputstvo za rukovanje lekom Eqralys:

1. Nakon vađenja šprica iz blistera, proveriti da li je rastvor u injekcionom špricu bistar, bezbojan i bez vidljivih čestica.
2. Skinuti zaštitni poklopac sa igle i istisnuti vazduh iz šprica i igle, postavljanjem šprica u vertikalni položaj i laganim potiskivanjem klipa naviše.
3. Nakon toga, špric je spreman za upotrebu.

Lek Eqralys se ne sme koristiti ukoliko:

- je blister dehermetizovan ili na bilo koji način oštećen
- je rastvor obojen ili se u njemu vide čestice
- je došlo do izlivanja rastvora iz šprica u blister ili ukoliko postoji kondenzacija unutar blistera
- znate ili mislite da je rastvor bio slučajno zamrznut.

Lek Eqralys je namenjen za jednokratnu upotrebu.

Lek Eqralys ne sme da se mućka.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.