

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

Eqralys<sup>®</sup>, 2000 i.j./0,6 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: epoetin zeta

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: 1 napunjen injekcioni špric sadrži 0,30 mg fenilalanina.

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Bistar, bezbojni rastvor.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. 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 4.4).
  - Terapija teške anemije renalnog porekla praćene kliničkim simptomima kod odraslih pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom koji još uvek nisu na dijalizi (videti odeljak 4.4).
- 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).
- Eqralys 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).

## 4.2. 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 Eqrals 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 Eqrals 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 4.4 i 5.1).

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*

Eqrals 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:

Telesna masa (kg)	Doza (i.j./kg, 3 puta nedeljno)	
	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*

Eqrals 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  $\leq 10$  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)

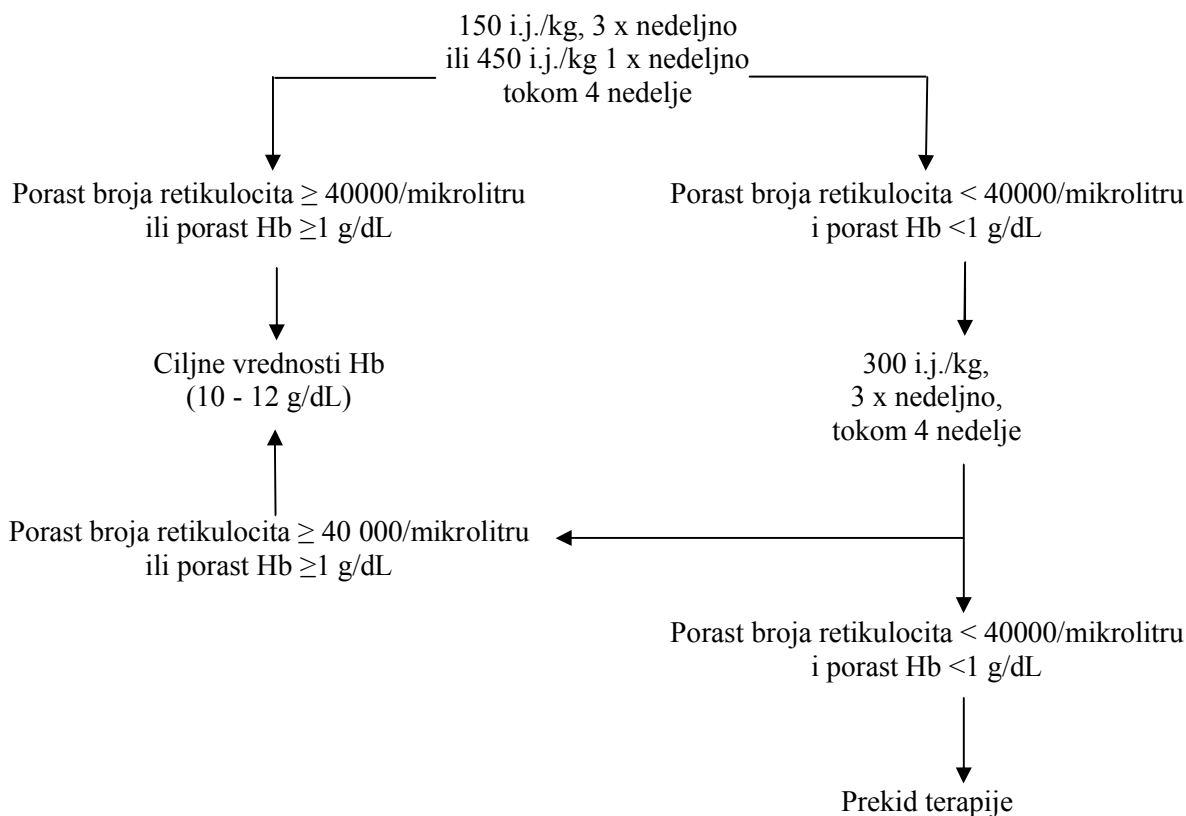
Neophodno je redovno praćenje zdravstvenog stanja pacijenta da bi se obezbedila odgovarajuća kontrola simptoma anemije sa najmanjom odobrenom dozom leka Eqrals.

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  $\geq 40000$  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  $\geq 1$  g/dL (0,62 mmol/L) ili se broj retikulocita poveća za  $\geq 40000$  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 Eqralsy 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***

Eqralsy se primenjuje intravenski.

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

Kod pacijenata sa blagom anemijom (hematokrit 33 - 39%), kod kojih se zahteva predepozit  $\geq 4$  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 Eqralsy 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 Eqralsy.

### **Način primene**

Za uputstvo o rukovanju lekom pre primene videti odeljak 6.6.

#### *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 Eqralsy se ne sme primenjivati u intravenskoj infuziji, niti mešati sa drugim lekovima (videti odeljak 6.2).

#### *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.

### **4.3. Kontraindikacije**

- Preosetljivost na eritropoetin ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.
- 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 Eqralsy, niti bilo koji drugi eritropoetin (videti odeljak 4.4).
- Neregulisana hipertenzija.
- Kod primene leka Eqralsy u indikaciji „povećanje produkcije autologne krvi“, kontraindikacije su: infarkt miokarda ili cerebrovaskularni insult mesec dana pre početka terapije, nestabilna angina pectoris, 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.

#### 4.4. 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 B<sub>12</sub> 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 4.2. 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 Eqrals supkutano treba redovno pratiti u cilju pravovremenog otkrivanja gubitka efikasnosti leka. Gubitak efikasnosti se definiše kao

izostajanje ili smanjenje odgovora na terapiju lekom Eqrals 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 Eqrals.

Oprez je neophodan pri povećanju doze leka Eqrals 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 4.2 i 5.1).

Ukoliko izostaje odgovor na terapiju eritropoetinom treba razmotriti druge uzroke, kao što su: deficit gvožđa, vitamina B<sub>12</sub> 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, B<sub>12</sub> 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 Eqrals 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 4.2).

Kod pacijenata sa malignim oboljenjima koji su primali eritropoetin zabeležena je povećana incidenca trombotičkih vaskularnih događaja (videti odeljak 4.8). 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 5.1).

#### *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.

#### **4.5. 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.

#### **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

Ne postoje adekvatna, dobro kontrolisana ispitivanja na trudnicama. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). 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).

#### **4.7. 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.

#### **4.8. 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 4.3 i 4.4).

##### *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.

<b>Organski sistem</b>	<b>Učestalost</b>	<b>Neželjeno dejstvo</b>
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Veoma retko	Trombocitoza (videti odeljak 4.4)
	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 4.4 i 4.8 - 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 4.4).

#### 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. 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.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** ostali antianemijski preparati

**ATC šifra:** B03XA01

*Farmakodinamsko dejstvo*

Eritropoetin je hormon glikoproteinske strukture koji, stimulacijom mitoze i diferencijacije, pospešuje stvaranje eritrocita iz prekursorskih stem ćelija.

Ukupna molekulska masa eritropoetina iznosi 32000 - 40000 daltona. Proteinski deo molekula čini 58% od ukupne molekulske mase i sastoji se od 165 aminokiselina. Četiri ugljeno-hidratna lanca su vezana za proteinski deo sa tri N-glikozidne i jednom O-glikozidnom vezom. Aminokiselinska sekvenca epoetina zeta je identična, a ugljenohidratni deo sličan istim u endogenom humanom eritropoetinu izolovanom iz urina anemičnih pacijenata.

Biološka efikasnost eritropoetina je pokazana na više animalnih modela u *in vivo* uslovima (zdravi i anemični pacovi, policitemični miševi). Nakon primene eritropoetina broj eritrocita, koncentracija hemoglobina i broj retikulocita raste, kao i brzina inkorporacije <sup>59</sup>Fe.

Ispitivanje u *in vitro* uslovima je pokazalo da nakon inkubacije eritroidnih nukleisanih ćelija slezine (ćelijska kultura iz slezine miševa) sa eritropoetinom dolazi do porasta inkorporacije <sup>3</sup>H-timidina. Na ćelijskim kulturama humane koštane srži je pokazano da eritropoetin specifično stimuliše eritropoezu i da ne utiče na leukopoezu. Nije zapaženo citotoksično dejstvo eritropoetina na ćelije koštane srži.

Kao i drugi hematopoetski faktori rasta, eritropoetin u *in vitro* uslovima ima stimulatívno dejstvo na humane endotelne ćelije.

#### *Klinička efikasnost i bezbednost*

U tri placebo kontrolisana klinička ispitivanja bio je uključen ukupno 721 pacijent koji je primao hemioterapiju (osim hemioterapije jedinjenjima platine), od kojih je 389 bilo sa hematološkim malignitetima (221 sa multiplim mijelomom, 144 sa *non-Hodgkin* limfomom i 24 sa drugim tipovima hematoloških maligniteta) i 332 pacijenta sa solidnim tumorima (172 sa karcinomom dojke, 64 sa ginekološkim karcinomima, 23 sa karcinomom pluća, 22 sa karcinomom prostate, 21 sa gastrointestinalnim i 30 pacijenata sa drugim tumorima). U dva velika, otvorena klinička ispitivanja bilo je uključeno 2697 pacijenata sa karcinomom koji su primali hemioterapiju (osim hemioterapije jedinjenjima platine), od kojih je 1895 bilo sa solidnim tumorima (683 sa karcinomom dojke, 260 sa karcinomom pluća, 174 sa ginekološkim karcinomima, 300 pacijenata sa gastrointestinalnim karcinomom i 478 pacijenata sa drugim tumorima) i 802 pacijenta sa hematološkim malignitetima.

U prospektivnom, randomiziranom, duplo slepom, placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju, kod 375 pacijenata sa anemijom i različitim nemijeloidnim malignitetima, koji su primali hemioterapiju (osim hemioterapije jedinjenjima platine), zabeleženo je značajno smanjenje sekvela (posledica bolesti) anemije (kao što su: slabost, smanjenje energije i fizičke aktivnosti), na osnovu sledećih skala: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia* (FACT-An) *generale scale* (opšta skala), FACT-An *fatigue scale* i *Cancer Linear Analogue Scale* (CLAS). Dva manja randomizirana, placebo kontrolisana ispitivanja nisu pokazala značajno poboljšanje u kvalitetu života pacijenata mereno EORTC-QLQ-C30, odnosno CLAS skalom.

Eritropoetin je faktor rasta koji primarno stimuliše stvaranje eritrocita. Eritropoetinski receptori mogu da se nalaze na površini različitih tumorskih ćelija.

Preživljavanje i progresija tumora ispitivani su u pet velikih, kontrolisanih ispitivanja na ukupno 2833 pacijenta. Četiri ispitivanja su bila dvostruko slepa, placebo kontrolisana, a peto ispitivanje je bilo otvorenog tipa. U ispitivanja su bili uključeni pacijenti na hemioterapiji (u dva ispitivanja) i pacijenti kod kojih nije bila indikovana primena stimulatora eritropoeze (anemija kod pacijenata sa malignim oboljenjem koji nisu bili na hemioterapiji i pacijenti sa karcinomom glave i vrata koji su bili na terapiji zračenjem). Ciljna koncentracija hemoglobina u dva ispitivanja bila je >13 g/dL, a u ostala tri 12 - 14 g/dL. U otvorenom ispitivanju nije postojala razlika u ukupnom preživljavanju između pacijenata lečenih rekombinantnim humanim eritropoetinom i kontrolne grupe. U četiri placebo kontrolisana ispitivanja HR (*hazard ratio*) za ukupno preživljavanje bio je 1,25 - 2,47 u korist kontrolne grupe. Ova ispitivanja su pokazala konzistentan, neobjašnjiv, statistički značajno veći mortalitet kod pacijenata sa anemijom povezanom sa različitim čestim malignitetima koji su primali rekombinantni eritropoetin, u poređenju sa kontrolama. Ishod ukupnog preživljavanja u ovim ispitivanjima ne može da se na zadovoljavajući način objasni razlikom u incidenci tromboze i pratećih komplikacija između onih koji su dobijali rekombinantni humani eritropoetin i onih u kontrolnoj grupi.

Sprovedeno je sistematsko istraživanje koje je obuhvatilo više od 9000 pacijenata sa malignim bolestima koji su učestvovali u 57 kliničkih ispitivanja. Meta analizom je pokazano da je HR (*hazard ratio*) za ukupno preživljavanje bio 1,08 u korist kontrolne grupe (95% CI: 0,99, 1,18; 42 ispitivanja i 8167 pacijenata). Zapažen je veći relativni rizik od tromboembolijskih događaja (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06; 35 ispitivanja i 6769 pacijenata) kod pacijenata lečenih rekombinantnim humanim eritropoetinom. Rizik od pojave

tromboembolijskih događaja je bio veći kod pacijenata sa karcinomom koji su primali rekombinantni humani eritropoetin i ne može se isključiti njegov negativni uticaj na ukupno preživljavanje. Nije jasno u kojoj meri se ovi rezultati odnose na pacijente sa karcinomom na hemioterapiji kod kojih se rekombinantni humani eritropoetin koristi do postizanja koncentracija hemoglobina manjih od 13 g/dl, jer je u ovu analizu bio uključen mali broj takvih pacijenata.

Isto tako, bila je sprovedena analiza podataka na više od 13900 pacijenata sa karcinomom (hemioterapija, terapija zračenjem, kombinovana terapija zračenjem i hemioterapija i bez terapije), koji su bili uključeni u 53 kontrolisana klinička ispitivanja i koji su bili lečeni određenim epoetinima. Meta-analiza ukupnog preživljavanja je pokazala *hazard ratio* od 1.06 u korist kontrola (95% CI: 1,00, 1,12; 53 ispitivanja i 13933 pacijenata), a za pacijente sa malignim bolestima koji su bili na hemioterapiji, *hazard ratio* ukupnog preživljavanja iznosio je 1,04 (95% CI: 0,97, 1,11; 38 ispitivanja i 10441 pacijent). Metaanaliza je takođe pokazala konzistentan i signifikantno veći relativni rizik od tromboembolijskih događaja kod pacijenata na terapiji rekombinantnim humanim eritropoetinom (videti odeljak 4.4).

U randomizovanom, dvostruko slepom, placebo kontrolisanom ispitivanju na 4038 pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom koji nisu na dijalizi, sa dijabetesom tip 2 i vrednostima hemoglobina  $\leq 11$  g/dL, pacijenti su dobijali ili darbepoetin alfa do ciljnih vrednosti hemoglobina od 13 g/dL ili placebo (videti odeljak 4.4). U ovom ispitivanju nije bio postignut primarni cilj, odnosno nije pokazano smanjenje rizika od ukupnog mortaliteta, kardiovaskularnog morbiditeta, ili terminalnog stadijuma bubrežne bolesti. Analiza individualnih komponenti primarnog cilja pokazala je sledeće HR (95% CI): smrtni ishod 1,05 (0,92; 1,21), inzult 1,92 (1,38; 2,68), kongestivna srčana insuficijencija 0,89 (0,74; 1,08), infarkt miokarda 0,96 (0,75; 1,23), hospitalizacija zbog ishemije miokarda 0,84 (0,55; 1,27), terminalni stadijum bubrežne bolesti 1,02 (0,87; 1,18).

Zbirne, *post-hoc* analize kliničkih studija u kojima su ispitivani lekovi za stimulaciju eritropoeze (ESA), su sprovedene kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom (na dijalizi, koji nisu na dijalizi, kod pacijenata sa dijabetesom i kod onih koji nisu obolevi od dijabetesa). Zapažena je tendencija ka povećanoj proceni rizika za ukupni mortalitet, kardiovaskularne i cerebrovaskularne događaje udružene sa višim kumulativnim dozama agenasa za stimulaciju eritropoeze, nezavisno od prisustva/odsustva dijabetesa ili dijalize (videti odeljke 4.2 i 4.4).

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### *Intravenski način primene*

Nakon višekratne intravenske primene poluvreme eliminacije eritropoetina kod zdravih dobrovoljaca iznosi približno 4 sata, dok je nešto duže kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom i iznosi oko 5 h. Kod dece je poluvreme eliminacije približno 6 sati.

### *Supkutani način primene*

Nakon potkožne injekcije koncentracije leka u serumu su mnogo manje nego nakon intravenske injekcije. Koncentracija leka u serumu raste postepeno i maksimalne koncentracije se postižu 12 do 18 sati nakon potkožne primene. Maksimalna koncentracija je uvek znatno manja od maksimalne koncentracije nakon intravenske primene (oko 1/20 koncentracije).

Ne postoji akumulacija: koncentracije leka ostaju iste, bez obzira da li se određuju 24 sata nakon prve injekcije ili 24 sata nakon poslednje injekcije.

Teško je odrediti poluvreme eliminacije nakon supkutane primene. Procenjuje se da je poluvreme eliminacije oko 24 sata. Biorasploživost nakon potkožne injekcije je mnogo manja nego nakon intravenske injekcije i iznosi oko 20%.

## 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

U nekim pretkliničkim toksikološkim ispitivanjima (kod pasa i pacova, ali ne i kod majmuna) terapija eritropoetinom je bila povezana sa subkliničkom fibrozom koštane srži (fibroza koštane srži je poznata

komplikacija hronične bubrežne insuficijencije kod ljudi i može biti posledica sekundarnog hiperparatireoidizma ili drugih nepoznatih faktora. U studiji sprovedenoj na pacijentima na hemodijalizi incidenca fibroze koštane srži nije bila veća u ispitivanoj grupi koja je primala eritropoetin tokom 3 godine, u poređenju sa odgovarajućom kontrolnom grupom na dijalizi koja nije primala eritropoetin).

Ispitivanja na životinjama su pokazala da eritropoetin utiče na smanjenje telesne mase fetusa, usporavanje osifikacije i povećanje fetalnog mortaliteta, kada se primenjuje u nedeljnim dozama 20 puta većim od preporučenih nedeljnih doza kod ljudi. Ove promene se smatraju sekundarnim zbog smanjene telesne mase majke.

U testovima mutagenosti eritropoetin nije indukovao mutaciju bakterijskog gena, nije izazvao hromozomske aberacije u ćelijskim kulturama sisara, kao ni u *in vivo* uslovima, u mikronukleusnom testu na miševima. Višegodišnja ispitivanja karcinogenosti nisu rađena. U literaturi postoje oprečni podaci o potencijalu eritropoetina da izazove proliferaciju tumorskih ćelija. Ovi podaci su bazirani na *in vitro* istraživanjima na humanim tumorskim uzorcima, ali ostaje nejasan njihov značaj za kliničku praksu.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. 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

### **6.2. Inkompatibilnost**

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

### **6.3. Rok upotrebe**

30 meseci.

Rok upotrebe leka nakon prvog otvaranja:

Lek je namenjen za jednokratnu upotrebu, upotrebiti odmah.

### **6.4. 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 6.3.

### **6.5. 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.

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

*Uputstvo za rukovanje lekom Eqrалys:*

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 Eqrалys 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 Eqrалys je namenjen za jednokratnu upotrebu.

Lek Eqrалys ne sme da se mućka.

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

#### **7. NOSILAC DOZVOLE**

HEMOFARM AD VRŠAC  
Beogradski put bb  
Vršac

#### **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-03106-17-001

#### **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 26.10.2007.

Datum poslednje obnove dozvole: 13.08.2018.

#### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Avgust, 2018.