

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Eprex®, 2000 i.j./0,5 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
INN: epoetin alfa

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan napunjeni injekcioni špric od 0,5 mL sadrži 2000 internacionalnih jedinica (i.j.) epoetina alfa*, što odgovara 16,8 mikrograma epoetina alfa*.

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

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, tj. suštinski je bez natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.
Bistar, bezbojan rastvor, bez mehaničkih onečišćenja.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Eprex je indikovano za terapiju simptomatske anemije koja je udružena sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom (engl. *chronic renal failure, CRF*):

- Kod odraslih i dece uzrasta od 1 do 18 godina na hemodijalizi i odraslih pacijenata na peritonealnoj dijalizi.
- Kod odraslih sa bubrežnom insuficijencijom u predijaliznom stadijumu za terapiju teške anemije bubrežnog porekla praćene kliničkim simptomima kod pacijenata.

Lek Eprex je indikovano kod odraslih pacijenata koji primaju hemioterapiju zbog solidnih tumora, malignog limfoma ili multiplog mijeloma, i kod kojih postoji rizik od primene transfuzije, na osnovu procene opšteg stanja pacijenta (npr. kardiovaskularni status, postojanje anemije na početku hemioterapije), za terapiju anemije i smanjene potrebe za transfuzijom.

Lek Eprex je indikovano za povećanje količine autologne krvi kod odraslih uključenih u program predonacije. Terapiju treba primeniti samo kod pacijenata sa umerenom anemijom (opseg koncentracije hemoglobina od 10 do 13 g/dL [6,2 do 8,1 mmol/L], bez deficita gvožđa), ukoliko procedure za čuvanje krvi nisu dostupne ili su nedovoljne za predviđeni veliki elektivni hiruruški zahvat koji zahteva veliki volumen krvi (4 ili više jedinica krvi za žene ili 5 ili više jedinica krvi za muškarce).

Lek Eprex je indikovano za smanjenje izloženosti transfuziji alogene krvi kod odraslih bez deficita gvožđa, pre velikog elektivnog ortopedskog hirurškog zahvata, a kod kojih postoji visok rizik od komplikacija usled transfuzije. Ovu primenu treba ograničiti na pacijente sa umerenom anemijom

(npr. opseg koncentracije hemoglobina od 10 do 13 g/dL) kod kojih nije bilo moguće primeniti program autologne predonacije krvi i kod kojih se očekuje umereni gubitak krvi (900-1800 mL).

Lek Eprex je indikovano za terapiju simptomatske anemije (koncentracija hemoglobina ≤ 10 g/dL) kod odraslih sa niskim ili srednjim-1-rizikom od nastanka primarnog mijelodisplastičnog sindroma (MDS), koji imaju malu vrednost eritropoetina u serumu (< 200 mj./mL).

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Pre početka terapije epoetinom alfa i prilikom odlučivanja o povećanju doze, treba proceniti i lečiti sve druge uzroke anemije (nedostatak gvožđa, folata ili vitamina B₁₂, intoksikaciju aluminijumom, infekciju ili inflamaciju, gubitak krvi, hemolizu i fibrozu koštane srži bilo kog porekla). Kako bi osigurali optimalan odgovor na epoetin alfa, treba obezbediti optimalne zalihe gvožđa i ukoliko je potrebno primeniti suplemente gvožđa (videti odeljak 4.4).

Terapija simptomatske anemije kod odraslih pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom

Simptomi anemije i posledice mogu biti različiti u zavisnosti od starosti, pola i komorbiditeta; zbog toga je neophodno da lekar individualno proceni klinički tok i stanje svakog pacijenta.

Preporučeni željeni opseg koncentracije hemoglobina je između 10 g/dL i 12 g/dL (6,2 i 7,5 mmol/L). Lek Eprex je potrebno davati da bi se koncentracija hemoglobina povećala na ne više od 12 g/dL (7,5 mmol/L). Treba izbegavati povećanje koncentracije hemoglobina za više od 2 g/dL (1,25 mmol/L) u toku 4 nedelje. Ukoliko se to dogodi, potrebno je prilagoditi dozu, kako je navedeno.

Usled intra-individualnih razlika kod pacijenta, povremeno se mogu javiti individualne vrednosti hemoglobina koje su iznad ili ispod željenog opsega koncentracija hemoglobina. Variranje vrednosti hemoglobina treba regulisati prilagođavanjem doze, uzimajući u obzir da je cilj postići koncentraciju hemoglobina između 10 i 12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L).

Treba izbegavati održavanje vrednosti koncentracije hemoglobina veće od 12 g/dL (7,5 mmol/L). Ukoliko je povećanje koncentracije hemoglobina veće od 2 g/dL (1,25 mmol/L) mesečno, ili održavana koncentracija hemoglobina pređe vrednost od 12 g/dL (7,5 mmol/L), potrebno je smanjiti dozu leka Eprex za 25%. Ukoliko koncentracija hemoglobina pređe vrednost od 13 g/dL (8,1 mmol/L), potrebno je obustaviti terapiju dok koncentracija hemoglobina ne padne ispod 12 g/dL (7,5 mmol/L), a zatim ponovo započeti terapiju lekom Eprex u dozi koja je za 25% manja od predhodno primenjene doze.

Potrebno je pažljivo pratiti pacijente da bi se osigurala primena najmanje dozvoljene efektivne doze leka Eprex, koja omogućava odgovarajuću kontrolu anemije i simptoma anemije, dok se koncentracija hemoglobina održava ispod ili na 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Potreban je oprez prilikom povećanja doze lekova za stimulaciju eritropoeze (engl. *erythropoiesis-stimulating agents*, ESA) kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom. Kod pacijenata sa slabim odgovorom hemoglobina na ESA, treba razmotriti druga moguća objašnjenja za slab odgovor (videti odeljke 4.4 i 5.1).

Terapija lekom Eprex je podeljena u dve faze - fazu korekcije i fazu održavanja.

Odrasli pacijenti na hemodijalizi

Kod pacijenata na hemodijalizi, kod kojih je intravenski put lako dostupan, prednost treba dati intravenskom načinu primene.

Faza korekcije:

Početna doza je 50 i.j./kg, tri puta nedeljno.

Ukoliko je neophodno, doza se povećava ili smanjuje za po 25 i.j./kg (tri puta nedeljno), dok se ne postigne željeni raspon koncentracije hemoglobina između 10 g/dL i 12 g/dL (6,2 - 7,5 mmol/L) (to treba učiniti u razmacima od najmanje 4 nedelje).

Faza održavanja:

Preporučena ukupna nedeljna doza iznosi između 75 i.j./kg i 300 i.j./kg.

Potrebno je izvršiti odgovarajuće prilagođavanje doze da bi se vrednosti hemoglobina održale u okviru željenog opsega koncentracije između 10 g/dL i 12 g/dL (6,2 – 7,5 mmol/L).

Pacijentima sa veoma niskom početnom vrednošću hemoglobina (< 6 g/dL ili < 3,75 mmol/L) može biti potrebna veća doza održavanja nego pacijentima čija je početna anemija manje teška (Hb > 8 g/dL ili > 5 mmol/L).

Odrasli pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom koji još uvek nisu podvrgnuti dijalizi

Ukoliko intravenski put primene nije lako dostupan, lek Eprex se može primeniti supkutano.

Faza korekcije

Početna doza je 50 i.j./kg, tri puta nedeljno, a zatim, ukoliko je neophodno, sledi postepeno povećanje doze za po 25 i.j./kg, tri puta nedeljno, sve dok se ne postignu željene vrednosti (ovo treba učiniti u intervalima od najmanje četiri nedelje).

Faza održavanja

Tokom faze održavanja, lek Eprex se može primenjivati ili 3 puta nedeljno, odnosno, jednom nedeljno ili jednom na svake dve nedelje, ukoliko se primenjuje supkutano.

Potrebno je odgovarajuće prilagođavanje doze i intervala doziranja, da bi se vrednosti hemoglobina (Hb) održale na željenom nivou: Hb između 10 g/dL i 12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L). Produženje intervala doziranja može zahtevati povećanje doze.

Maksimalna doza ne sme biti veća od 150 i.j./kg, 3 puta nedeljno, 240 i.j./kg (do maksimalne vrednosti od 20000 i.j.) jednom nedeljno, ili 480 i.j./kg (do maksimalne vrednosti od 40000 i.j.) jednom na svake dve nedelje.

Odrasli pacijenti na peritonealnoj dijalizi

Ukoliko intravenski put primene nije lako dostupan, lek Eprex se može primeniti supkutano.

Faza korekcije

Početna doza je 50 i.j./kg, dva puta nedeljno.

Faza održavanja

Preporučena doza održavanja iznosi između 25 i.j./kg i 50 i.j./kg, dva puta nedeljno u 2 jednake injekcije.

Potrebno je odgovarajuće prilagođavanje doze da bi se vrednosti hemoglobina (Hb) održale na željenom nivou: Hb između 10 g/dL i 12 g/dL (6,2 - 7,5 mmol/L).

Terapija anemije izazvane hemioterapijom kod odraslih pacijenata

Simptomi anemije i posledice mogu biti različiti u zavisnosti od starosti, pola i težine oboljenja; zbog toga je neophodno da lekar individualno proceni klinički tok bolesti i stanje svakog pacijenta.

Lek Eprex treba primeniti kod pacijenata sa anemijom (npr. koncentracija hemoglobina ≤ 10 g/dL [6,2 mmol/L]).

Početna doza je 150 i.j./kg subkutano, tri puta nedeljno.

Alternativno se lek Eprex može primeniti u početnoj dozi od 450 i.j./kg, supkutano, jednom nedeljno.

Potrebno je odgovarajuće prilagođavanje doze kako bi se koncentracije hemoglobina održale u okviru željenog opsega koncentracije između 10 g/dL i 12 g/dL (6,2 i 7,5 mmol/L).

Usled intra-individualnih razlika kod pacijenta, povremeno se mogu javiti koncentracije hemoglobina koje su iznad ili ispod željenog opsega koncentracija hemoglobina. Variranje vrednosti hemoglobina treba regulisati prilagođavanjem doze, uzimajući u obzir da je cilj postići koncentracije hemoglobina između 10 g/dL i 12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L). Treba izbegavati održavanje koncentracije hemoglobina iznad 12g/dL (7,5 mmol/L); smernice za odgovarajuće prilagođavanje doze kada koncentracija hemoglobina pređe 12 g/dL (7,5 mmol/L), navedene su u nastavku.

Ukoliko se koncentracija hemoglobina povećala najmanje za 1 g/dL (0,62 mmol/L) ili ukoliko se broj retikulocita povećao za ≥ 40000 ćelija/mikrolitru iznad početne vrednosti posle 4 nedelje terapije, doza treba da ostane na 150 i.j./kg, tri puta nedeljno ili 450 i.j./kg, jednom nedeljno.

Ukoliko se koncentracija hemoglobina povećala za < 1 g/dL ($< 0,62$ mmol/L) i broj retikulocita se povećao za < 40000 ćelija/mikrolitru iznad početne vrednosti, dozu treba povećati na 300 i.j./kg, tri puta nedeljno.

Ukoliko se posle dodatnog perioda od 4 nedelje terapije sa dozom od 300 i.j./kg, koncentracija hemoglobina povećala za ≥ 1 g/dL ($\geq 0,62$ mmol/L) ili se broj retikulocita povećao za ≥ 40000 ćelija/mikrolitru, doza treba da ostane na 300 i.j./kg, tri puta nedeljno.

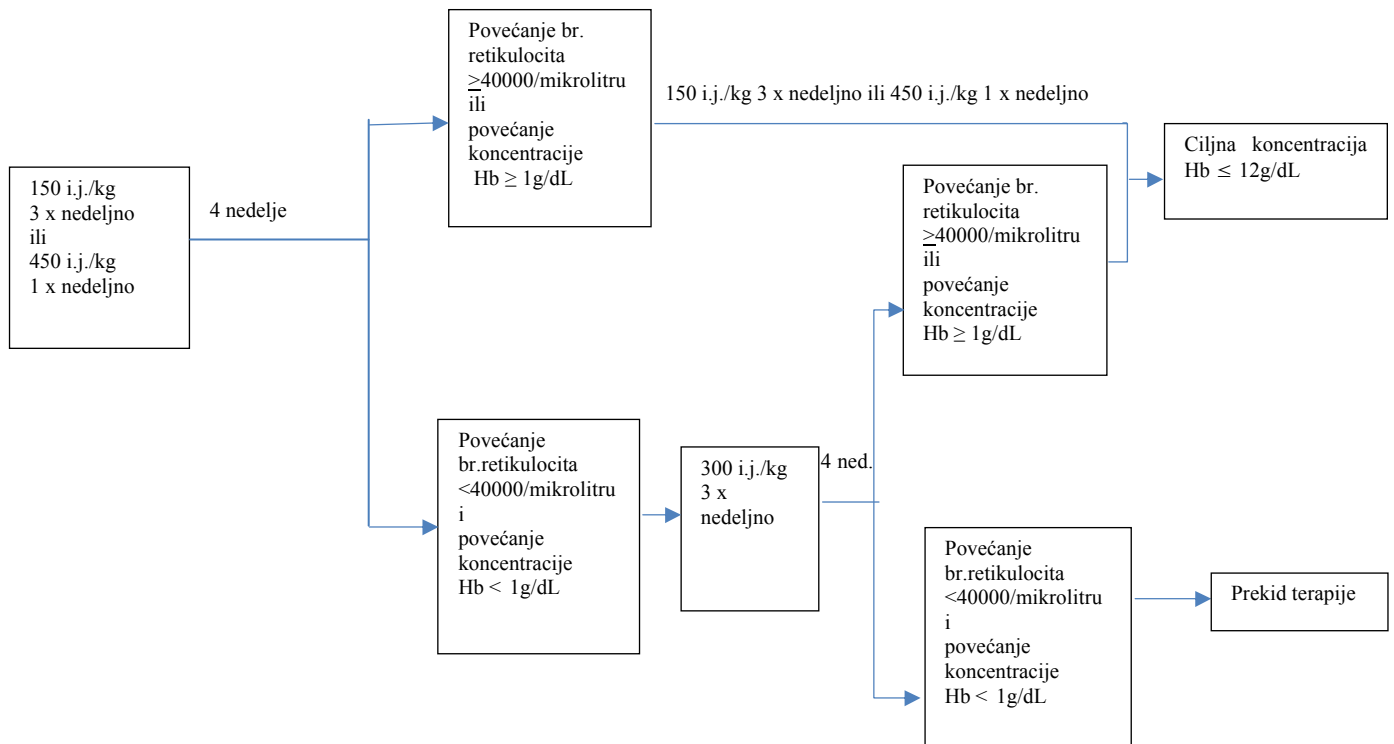
Ukoliko se koncentracija hemoglobina povećala za < 1 g/dL ($< 0,62$ mmol/L) i broj retikulocita povećao za < 40000 ćelija/mikrolitru iznad početne vrednosti, verovatno neće biti odgovora i terapiju treba prekinuti.

Prilagođavanje doze kako bi se koncentracija hemoglobina održala između 10 g/dL i 12 g/dL

Ukoliko se koncentracija hemoglobina poveća za više od 2 g/dL (1,25 mmol/L) mesečno, ili ako koncentracija hemoglobina pređe 12 g/dL (7,5 mmol/L), treba smanjiti dozu leka Eprex za oko 25 % do 50 %.

Ukoliko koncentracija hemoglobina pređe 13 g/dL (8,1 mmol/L), treba prekinuti terapiju dok vrednost ne padne ispod 12 g/dL (7,5 mmol/L) i zatim ponovo započeti terapiju lekom Eprex dozom za 25 % manjom od prethodne doze.

Preporučeni režim doziranja prikazan je na sledećem dijagramu:



Potrebno je pažljivo pratiti pacijente kako bi se osigurala primena najmanje doze leka za stimulaciju eritropoeze (ESA) koja omogućava odgovarajuću kontrolu simptoma anemije.

Terapiju epoetinom alfa treba nastaviti mesec dana po završetku hemioterapije.

Terapija kod odraslih hirurških pacijenata u programu autologne predonacije

Kod blago anemičnih pacijenata (vrednost hematokrita od 33 do 39%), kojima je potrebna rezerva od ≥ 4 jedinice krvi, treba intravenski primeniti dozu od 600 i.j./kg leka Eprex, dva puta nedeljno, tokom 3 nedelje pre hirurške intervencije. Lek Eprex treba primeniti nakon završetka procedure donacije krvi.

Terapija kod odraslih pacijenata planiranih za veliki elektivni ortopedski hirurški zahvat

Preporučeni režim doziranja iznosi 600 i.j./kg leka Eprex, primenjenog supkutano, jednom nedeljno tokom tri nedelje (21., 14. i 7. dana) pre hirurškog zahvata i na dan hirurškog zahvata.

U slučaju da postoji medicinska potreba da se skрати period pre hirurškog zahvata na manje od tri nedelje, potrebno je supkutano primeniti dozu od 300 i.j./kg leka Eprex, dnevno, tokom 10 uzastopnih dana pre hirurškog zahvata, na dan hirurškog zahvata i tokom četiri dana neposredno posle hirurškog zahvata.

Ukoliko koncentracija hemoglobina dostigne vrednost od 15 g/dL ili više, tokom preoperativnog perioda, treba obustaviti primenu leka Eprex, a dodatne doze ne treba primenjivati.

Terapija kod odraslih pacijenata sa niskim ili srednjim-1-rizikom od nastanka mijelodisplastičnog sindroma (MDS)

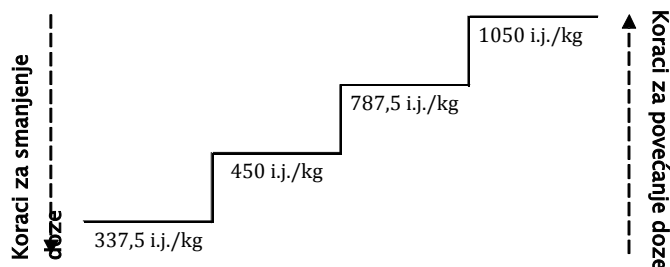
Lek Eprex treba primeniti kod pacijenata sa simptomatskom anemijom (npr. koncentracija hemoglobina ≤ 10 g/dL (6,2 mmol/L)).

Preporučena početna doza leka Eprex je 450 i.j./kg (maksimalna ukupna doza 40000 i.j.) primenjena supkutano jednom nedeljno, sa najmanje 5 dana razmaka između doza.

Potrebno je odgovarajuće prilagođavanje doze kako bi se koncentracije hemoglobina održale u ciljanom opsegu od 10 g/dL do 12 g/dL (6,2 - 7,5 mmol/L). Preporučeno je da se početni eritroidni odgovor procenjuje 8 do 12 nedelja nakon započinjanja terapije. Povećanja i smanjenja doze treba vršiti postepeno, u jednom po jednom koraku (pogledati dijagram ispod). Treba izbegavati koncentraciju hemoglobina veću od 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Povećanje doze: Dozu ne treba povećavati preko maksimuma od 1050 i.j./kg (ukupna doza 80000 i.j.) nedeljno. Ako pacijent gubi odgovor na terapiju ili koncentracija hemoglobina pada za ≥ 1 g/dL nakon smanjenja doze, dozu treba povećati za jedan korak doziranja. Najmanje 4 nedelje treba da prođe između povećanja doze.

Obustava i smanjenje doze: Primenu epoetina alfa treba obustaviti kada koncentracija hemoglobina pređe 12 g/dL (7,5 mmol/L). Kada je koncentracija hemoglobina < 11 g/dL, terapija se može ponovo započeti sa istom dozom ili se doza smanji za jedan korak doziranja, prema proceni lekara. Smanjenje doze za jedan korak doziranja treba uzeti u obzir ako postoji brzo povećanje vrednosti hemoglobina (> 2 g/dL tokom 4 nedelje).



Simptomi i posledice anemije mogu se razlikovati u zavisnosti od starosti, pola i komorbiditeta; neophodna je procena lekara o kliničkom toku i stanju svakog pacijenta.

Pedijatrijska populacija

Terapija simptomatske anemije kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom na hemodijalizi

Simptomi i posledice anemije mogu biti različiti u zavisnosti od starosti, pola i komorbiditeta; neophodna je procena lekara o kliničkom toku i stanju svakog pacijenta.

Preporučeni opseg koncentracija hemoglobina kod pedijatrijskih pacijenata je između 9,5 g/dL i 11 g/dL (5,9 - 6,8 mmol/L). Lek Eprex je potrebno primenjivati da bi se koncentracija hemoglobina povećala na ne više od 11 g/dL (6,8 mmol/L). Treba izbegavati povećanje vrednosti hemoglobina veće od 2 g/dL (1,25 mmol/L) u toku 4 nedelje. Ukoliko se to dogodi, potrebno je prilagoditi dozu, kako je navedeno.

Potrebno je pažljivo pratiti pacijente da bi se osigurala primena najmanje dozvoljene doze leka Eprex, koja pruža odgovarajuću kontrolu anemije i simptoma anemije.

Terapija lekom Eprex podeljena je u dve faze - fazu korekcije i fazu održavanja.

Kod pedijatrijskih pacijenata na hemodijalizi, kod kojih je intravenski put primene lako dostupan, poželjna je primena intravenskim putem.

Faza korekcije

Početna doza je 50 i.j./kg, tri puta nedeljno, intravenskim putem.

Ukoliko je neophodno, doza se povećava ili smanjuje za po 25 i.j./kg (tri puta nedeljno), dok se ne postigne željeni opseg koncentracije hemoglobina između 9,5 g/dL i 11 g/dL (5,9 - 6,8 mmol/L) (to treba učiniti u razmacima od najmanje 4 nedelje).

Faza održavanja:

Potrebno je izvršiti odgovarajuće prilagođavanje doze da bi se vrednosti hemoglobina (Hb) održale u željenom opsegu koncentracija između 9,5 g/dL i 11 g/dL (5,9 - 6,8 mmol/L).

Generalno, deci telesne mase ispod 30 kg, potrebne su veće doze održavanja nego deci telesne mase preko 30 kg i odraslima.

Pedijatrijskim pacijentima sa veoma malom početnom vrednosti hemoglobina (< 6,8 g/dL ili < 4,25 mmol/L), mogu biti potrebne veće doze održavanja nego kod pacijenata kod kojih je početna vrednost hemoglobina veća (> 6,8 g/dL ili > 4,25 mmol/L).

Anemija kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom pre započinjanja dijalize ili onih koji su na peritonealnoj dijalizi

Nije utvrđena bezbednost i efikasnost primene leka Eprex kod anemičnih pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom pre započinjanja dijalize ili onih koji su na peritonealnoj dijalizi. Trenutno dostupni podaci o supkutanoj primeni leka Eprex u ovoj populaciji su opisani u odeljku 5.1, ali se ne mogu dati preporuke o doziranju.

Terapija anemije koja je posledica hemioterapije kod pedijatrijskih pacijenata

Bezbednost i efikasnost primene leka Eprex kod pedijatrijskih pacijenata koji primaju hemioterapiju nisu ustanovljene (videti odeljak 5.1).

Terapija kod pedijatrijskih hirurških pacijenata u programu autologne predonacije

Bezbednost i efikasnost primene leka Eprex kod pedijatrijskih pacijenata nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Terapija kod pedijatrijskih pacijenata planiranih za veliki elektivni ortopedski hirurški zahvat

Bezbednost i efikasnost primene leka Eprex kod pedijatrijskih pacijenata nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primene

Treba preduzeti mere predostrožnosti pre rukovanja ili primene ovog leka.

Pre primene, ostaviti špric leka Eprex izvan frižidera da stoji dok ne postigne sobnu temperaturu. Za to je obično potrebno između 15 i 30 minuta.

Terapija simptomatske anemije kod odraslih pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom

Kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, kod kojih je intravenski put primene lako dostupan (pacijenti na hemodijalizi), poželjna je primena leka Eprex intravenskim putem.

Kada intravenski put primene nije lako dostupan (pacijenti koji još uvek nisu na dijalizi i pacijenti na peritonealnoj dijalizi), lek Eprex može biti primenjen kao supkutana injekcija.

Terapija anemije izazvane hemioterapijom kod odraslih pacijenata

Lek Eprex treba primeniti kao supkutanu injekciju.

Terapija kod odraslih hirurških pacijenata u programu autologne predonacije

Lek Eprex treba primeniti intravenskim putem.

Terapija kod odraslih pacijenata planiranih za velike elektivne ortopedske hirurške zahvate

Lek Eprex treba primeniti kao supkutanu injekciju.

Terapija kod odraslih pacijenata sa niskim ili srednjim-1-rizikom od nastanka MDS

Lek Eprex treba primeniti kao supkutanu injekciju.

Terapija simptomatske anemije kod pedijatrijskih pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom na hemodijalizi

Kod pedijatrijskih pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, kod kojih je intravenski put primene rutinski dostupan (pacijenti na hemodijalizi), poželjna je primena leka Eprex intravenskim putem.

Intravenska primena

Primenjivati tokom najmanje jednog do pet minuta, u zavisnosti od ukupne doze. Kod pacijenata na hemodijalizi, može se dati bolus injekcija tokom dijalize putem odgovarajućeg venskog porta na liniji za dijalizu. Alternativno, injekcija se može dati na kraju dijalize kroz kanilu arteriovenske fistule, koju zatim treba isprati sa 10 mL izotoničnog rastvora natrijum-hlorida, radi ispiranja kanile i kako bi se osigurao optimalni ulazak leka u cirkulaciju (videti Doziranje, ***Odrasli pacijenti na hemodijalizi***).

Sporija primena je poželjna kod pacijenata koji reaguju na terapiju simptomima sličnim gripu (videti odeljak 4.8).

Lek Eprex ne treba primenjivati u obliku intravenske infuzije, niti mešati sa drugim lekovima.

Supkutana primena

Generalno, ne treba prekoračiti maksimalnu zapreminu od 1 mL na jednom mestu primene injekcije. U slučaju većih zapremina, potrebno je injekciju primeniti na više različitih mesta.

Injekcije se primenjuju u ekstremitete ili prednji zid abdomena.

U situacijama kada lekar odluči da pacijent ili negovatelj mogu bezbedno i efektivno da primene lek Eprex supkutano, potrebno je obezbediti odgovarajuću obuku za pravilno doziranje i primenu ovog leka.

Kao i kod svakog drugog leka koji se primenjuje u obliku injekcije, potrebno je proveriti da li postoje vidljive čestice u rastvoru ili je boja rastvora promenjena.

Graduisane oznake

Na nalepnici napunjenog injekcionog šprica se nalaze numeričke graduisane oznake, kako bi se omogućila parcijalna primena leka (videti odeljak 6.6). Ipak, napunjeni injekcioni špric je namenjen samo za jednokratnu upotrebu. Treba primeniti samo jednu dozu leka Eprex iz jednog injekcionog šprica.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Pacijenti kod kojih se razvije čista aplazija crvenih krvnih zrnaca (engl. *Pure Red Cell Aplasia - PRCA*) posle terapije nekim od eritropoetina, ne smeju primiti lek Eprex ili neki drugi eritropoetin (videti odeljak 4.4.).

Nekontrolisana hipertenzija.

Sve kontraindikacije povezane sa programima autologne predonacije krvi treba poštovati kod pacijenata koji su na terapiji lekom Eprex.

Primena leka Eprex kod pacijenata koji su planirani za velike elektivne ortopedske hirurške zahvate i koji ne učestvuju u programu autologne predonacije krvi, kontraindikovana je kod onih pacijenata sa teškim koronarnim, perifernim arterijskim, karotidnim ili cerebrovaskularnim oboljenjem, uključujući pacijente sa nedavnim infarktomiokarda ili cerebrovaskularnim događajem.

Hirurški pacijenti koji iz bilo kog razloga ne mogu da primaju odgovarajuću antitrombotičku profilaksu.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Opšta upozorenja i mere opreza

Kod svih pacijenata koji primaju epoetin alfa, potrebno je pažljivo pratiti krvni pritisak i kontrolisati ga po potrebi. Epoetin alfa treba primenjivati oprezno u slučaju postojanja nelečene, neadekvatno lečene ili loše kontrolisane hipertenzije. Može biti potrebno korigovanje antihipertenzivne terapije. Ukoliko se krvni pritisak ne može kontrolisati, terapiju epoetinom alfa treba prekinuti.

Tokom terapije epoetinom alfa kod pacijenata sa prethodno normalnim ili niskim krvnim pritiskom, javile su se hipertenzivne krize sa encefalopatijom i epileptičnim napadima, koje su zahtevale neodložnu pažnju lekara i intenzivnu medicinsku negu. Posebno treba obratiti pažnju na iznenadne probadajuće glavobolje nalik migreni kao mogućem znaku upozorenja (videti odeljak 4.8).

Epoetin alfa treba primenjivati oprezno kod pacijenata sa epilepsijom, epileptičnim napadima u anamnezi ili sa medicinskim stanjima povezanim sa predispozicijom za epileptične napade, kao što su infekcije CNS-a i metastaze na mozgu.

Epoetin alfa treba primenjivati oprezno kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom jetre. Bezbednost primene epoetina alfa nije ustanovljena kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre.

Povećana incidenca trombotičkih vaskularnih događaja (TVD) je primećena kod pacijenata koji primaju ESA (videti odeljak 4.8). Oni uključuju vensku i arterijsku trombozu i emboliju (uključujući pojedine slučajeve sa smrtnim ishodom), kao što su duboka venska tromboza, plućna embolija, tromboza retinalne vene i infarkt miokarda. Pored toga, prijavljeni su cerebrovaskularni događaji (uključujući moždani udar, cerebralno krvarenje i tranzitorni ishemijski napadi).

Prijavljeni rizik od ovih TVD treba pažljivo proceniti u odnosu na koristi od terapije epoetinom alfa, posebno kod pacijenata sa već postojećim faktorima rizika za TVD, uključujući gojaznost i TVD u anamnezi (npr. duboke venske tromboze, plućna embolija i cerebralni vaskularni događaj).

Vrednosti hemoglobina treba pratiti kod svih pacijenata, zbog mogućeg povećanog rizika od tromboembolijskih događaja i fatalnog ishoda, ukoliko se terapija primenjuje kod pacijenata sa vrednostima hemoglobina većim od opsega koncentracija za indicaciju za primenu leka.

Tokom terapije epoetinom alfa, može doći do umerenog dozno-zavisnog povećanja broja trombocita u okviru normalnog opsega. Tokom nastavka terapije, dolazi do povlačenja ove pojave.

Takođe, primećena je i trombocitemija iznad normalnih vrednosti. Preporučuje se da se broj trombocita redovno prati tokom prvih 8 nedelja terapije.

Pre početka terapije epoetinom alfa i prilikom odlučivanja o povećanju doze, treba proceniti i lečiti sve druge uzroke anemije (nedostatak gvožđa, folata ili vitamina B₁₂, intoksikaciju aluminijumom, infekciju ili inflamaciju, gubitak krvi, hemolizu i fibrozu koštane srži bilo kog porekla). U većini slučajeva, vrednosti feritina u serumu se smanjuju simultano sa povećanjem vrednosti hematokrita. Kako bi se osigurao optimalan odgovor na epoetin alfa, treba obezbediti odgovarajuće zalihe gvožđa i, ukoliko je potrebno, primeniti suplemente gvožđa (videti odeljak 4.2):

- Kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega, preporučuje se nadoknada gvožđa (elementarno gvožđe, 200-300 mg/dan oralno kod odraslih i 100-200 mg/dan za pedijatrijske pacijente), ako je vrednost feritina u serumu ispod 100 nanograma/mL.
- Kod pacijenata sa malignim oboljenjima kod kojih je saturacija transferinom ispod 20%, preporučuje se nadoknada gvožđa (elementarno gvožđe, 200-300 mg/dan oralno).
- Kod pacijenata koji su u programu autologne predonacije, nadoknadu gvožđa (elementarno gvožđe, 200 mg/dan oralno) treba primenjivati nekoliko nedelja pre početka autologne predonacije, kako bi se dostigle velike zalihe gvožđa pre započinjanja terapije epoetinom alfa, ili u toku trajanja terapije epoetinom alfa.
- Kod pacijenata planiranih za veliki elektivni ortopedski hirurški zahvat, nadoknadu gvožđa (elementarno gvožđe, 200 mg/dan oralno) treba primeniti tokom trajanja terapije epoetinom alfa. Ukoliko je moguće, nadoknadu gvožđa treba započeti pre početka terapije epoetinom alfa kako bi se dostigle odgovarajuće zalihe gvožđa.

Veoma retko, nastanak ili pogoršanje porfirije su uočeni kod pacijenata koji su primali epoetin alfa. Epoetin alfa treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata obolelih od porfirije.

Prijavljene su teške neželjene reakcije na koži (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), uključujući *Stevens-Johnson-ov* sindrom (SJS) i toksičnu epidarmalnu nekrolizu (TEN), koje mogu biti životno ugrožavajuće ili fatalne, povezane sa terapijom epoetinom. Teži slučajevi su zabeleženi sa primenom dugodelujućih epoetina.

Prilikom propisivanja leka, pacijentima treba savetovati da pažljivo prate znake i simptome reakcija na koži. Ukoliko se pojave znaci i simptomi koji ukazuju na ove reakcije, potrebno je odmah prekinuti terapiju lekom Eprex i razmotriti alternativnu terapiju.

Ako se kod pacijenata, zbog primene leka Eprex, razviju teške neželjene reakcije na koži, kao što su SJS ili TEN, terapija lekom Eprex se ne sme ponovo započeti kod tog pacijenta ni u jednom trenutku.

U cilju boljeg praćenja lekova koji stimulišu eritropoezu (engl. *erythropoiesis-stimulating agent*, ESA), zaštićeni naziv propisanog ESA treba da bude jasno naznačen u kartonu pacijenta.

Promena terapije kod pacijenata, sa jednog na drugi ESA, može se izvršiti samo uz odgovarajući nadzor lekara specijaliste.

Čista aplazija crvenih krvnih zrnaca (PRCA)

Čista aplazija crvenih krvnih zrnaca (PRCA) posredovana antitelima, prijavljena je posle nekoliko meseci do nekoliko godina supkutane primene epoetina, uglavnom kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom.

Takođe su prijavljeni slučajevi kod pacijenata sa hepatitisom C koji su bili na terapiji interferonom i ribavirinom, istovremeno sa ESA. Epoetin alfa nije odobren za terapiju anemije udružene sa hepatitisom C.

Kod pacijenata kod kojih se pojavi iznenadan nedostatak efikasnosti, koji se definiše smanjenjem vrednosti hemoglobina (1 do 2 g/dL mesečno) uz povećanu potrebu za transfuzijama, treba proveriti broj retikulocita i ispitati da li postoje tipični uzroci izostanka odgovora (npr. deficit gvožđa, folata ili vitamina B₁₂, intoksikacija aluminijumom, infekcija ili inflamacija, gubitak krvi, hemoliza i fibroza koštane srži bilo kog porekla).

Paradoksalno smanjenje vrednosti hemoglobina i razvoj teške anemije udružene sa malim brojem retikulocita zahteva momentalnu obustavu terapije epoetinom alfa i ispitivanje postojanja anti-eritropoetinskih antitela. Treba, takođe, razmotriti ispitivanje koštane srži radi postavljanja dijagnoze PRCA.

Nikakva druga eritropoetinska terapija se ne sme započinjati zbog rizika od ukrštene reakcije.

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

Kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, koji su na terapiji epoetinom alfa, treba redovno meriti vrednosti hemoglobina, do postizanja stabilnih vrednosti, i periodično nakon toga.

Kod pacijenata sa hroničnom renalnom insuficijencijom, brzina porasta vrednosti hemoglobina treba da iznosi približno 1 g/dL (0,62 mmol/L) mesečno, i ne treba da premaši 2 g/dL (1,25 mmol/L) mesečno, kako bi se rizik od pogoršanja hipertenzije sveo na najmanju moguću meru.

Kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, održavana koncentracija hemoglobina ne sme premašiti gornju granicu opsega koncentracije hemoglobina, kao što je preporučeno u odeljku 4.2. U kliničkim ispitivanjima, zapažen je povećani rizik od smrtnog ishoda i ozbiljnih kardiovaskularnih događaja prilikom primene ESA radi dostizanja vrednosti koncentracija hemoglobina većih od 12 g/dL (7,5mmol/L).

Kontrolisana klinička ispitivanja nisu pokazala značajnu prednost koja bi se mogla dovesti u vezu sa primenom epoetina u cilju postizanja vrednosti koncentracije hemoglobina veće od one koja je neophodna za kontrolu simptoma anemije i izbegavanje transfuzije krvi.

Potreban je oprez pri povećanju doze leka Eprex kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, jer visoke kumulativne doze epoetina mogu biti povezane sa povećanim rizikom od mortaliteta, ozbiljnih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja. Kod pacijenata sa slabim odgovorom hemoglobina na epoetine, potrebno je razmotriti alternativna objašnjenja za slab odgovor (videti odeljke 4.2 i 5.1).

Pacijente sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, koji su na terapiji epoetinom alfa primenjenim supkutano, treba redovno pratiti zbog gubitka efikasnosti, koji se definiše kao odsustvo ili smanjenje odgovora na terapiju epoetinom alfa kod pacijenata koji su prethodno reagovali na takvu terapiju. Ovo se karakteriše neprekidnim smanjenjem vrednosti hemoglobina uprkos povećanju doze epoetina alfa (videti odeljak 4.8).

Neki pacijenti sa produženim intervalima doziranja epoetinom alfa (dužim od jednom nedeljno) možda neće moći da održe odgovarajuće vrednosti hemoglobina (videti odeljak 5.1), zbog čega može biti potrebno povećanje doze epoetina alfa. Vrednosti hemoglobina treba redovno pratiti.

Tromboze šanta su se javile kod pacijenata koji su na hemodijalizi, naročito kod onih koji su skloni hipotenziji ili kod kojih su se javljale komplikacije arteriovenske fistule (npr. stenoza, aneurizma i sl.). Kod ovih pacijenata se preporučuje rana revizija šanta i profilaksa tromboze, na primer primenom acetilsalicilne kiseline.

Hiperkalemija se javila u izolovanim slučajevima, međutim uzrok nije utvrđen. Potrebno je kontrolisati vrednosti elektrolita u serumu kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom.

Ukoliko je otkriveno da je vrednost koncentracije kalijuma u serumu povećana ili da raste, pored odgovarajuće terapije hiperkalemije treba razmotriti prekid terapije epoetinom alfa dok se ne koriguje hiperkalemija.

Povećanje doze heparina tokom hemodijalize je često potrebno tokom trajanja terapije epoetinom alfa, kao rezultat povećane vrednosti hematokrita. Može doći do okluzije sistema za dijalizu ako heparinizacija nije optimalna.

Na osnovu do sada raspoloživih podataka, korekcija anemije primenom epoetina alfa kod odraslih pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom koji još uvek nisu podvrgnuti dijalizi, ne ubrzava stopu napredovanja insuficijencije bubrega.

Terapija kod pacijenata sa anemijom indukovanom hemioterapijom

Onkološkim pacijentima koji su na terapiji epoetinom alfa treba redovno meriti vrednosti hemoglobina, do postizanja stabilnih vrednosti, i periodično nakon toga.

Epoetini su faktori rasta koji primarno stimulišu stvaranje crvenih krvnih zrnaca. Eritropoetinski receptori mogu se nalaziti na površini različitih ćelija tumora. Kao i kod svih faktora rasta, postoji bojazan da bi eritropoetini mogli da stimulišu rast tumora.

Uloga ESA u progresiji tumora ili smanjenom vremenu preživljavanja bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*) ne može biti isključena. U kontrolisanim kliničkim ispitivanjima, primena epoetina alfa i drugih ESA bila je povezana sa smanjenom lokoregionalnom kontrolom tumora ili smanjenim ukupnim preživljavanjem:

- smanjenje lokoregionalne kontrole kod pacijenata sa uznapredovalim malignim tumorom glave i vrata koji su na radioterapiji, kada je epoetin primenjen za dostizanje vrednosti koncentracije hemoglobina veće od 14 g/dL (8,7 mmol/L),
- skraćeno ukupno preživljavanje i povećana smrtnost, povezani sa progresijom bolesti tokom 4 meseca, kod pacijenata sa metastatskim malignim tumorom dojke, koji primaju hemioterapiju, kada je epoetin primenjen za dostizanje vrednosti koncentracije hemoglobina od 12 – 14 g/dL (7,5-8,7 mmol/L),
- povećan rizik od smrti, kada je epoetin primenjen za dostizanje vrednosti koncentracije hemoglobina od 12 g/dL (7,5 mmol/L) kod pacijenata sa aktivnim malignim oboljenjem, koji ne primaju hemioterapiju niti radioterapiju. Primena ESA nije indikovana kod ove grupe pacijenata,
- uočeno je povećanje rizika od progresije bolesti ili smrti od 9%, u grupi koja je primala epoetin alfa uz standardnu terapiju iz primarne analize i rizik povećan za 15%, koji se ne može statistički isključiti kod pacijenata sa metastatskim karcinomom dojke koji primaju hemioterapiju, a kod kojih se epoetin alfa primenjivao da bi se dostigao opseg koncentracije hemoglobina od 10-12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L).

Na osnovu gore navedenog, u nekim kliničkim situacijama, transfuzija krvi bi bila prihvatljivija terapija za lečenje anemije kod pacijenata sa malignim oboljenjem. Odluku o primeni terapije sa rekombinantnim eritropoetinom treba zasnovati na osnovu odnosa korist-rizik za svakog pacijenta ponaosob, a treba uzeti u obzir i specifični klinički kontekst. Faktore koje treba razmotriti u ovoj proceni uključuju tip i stadijum tumora; stepen anemije, očekivano preživljavanje; sredinu u kojoj je pacijent lečen i želje pacijenta (videti odeljak 5.1).

Kod pacijenata sa malignitetom koji primaju hemioterapiju, prilikom procene da li je odgovarajuće primeniti terapiju epoetinom alfa, treba uzeti u obzir da je potrebno da prođe 2 do 3 nedelje između primene lekova za stimulaciju eritropoeze i pojave eritropoetin-indukovanih eritrocita (pacijenti kod kojih je primena transfuzije krvi rizična).

Hirurški pacijenti u programima autologne predonacije

Potrebno je pridržavati se svih posebnih upozorenja i posebnih mera opreza koji se odnose na programe autologne predonacije, posebno rutinske nadoknade volumena.

Pacijenti planirani za velike elektivne ortopedske hirurške zahvate

U perioperativnom procesu potrebno je da se uvek primenjuje dobra praksa postupanja sa krvlju.

Pacijenti planirani za velike elektivne ortopedske hirurške intervencije treba da prime odgovarajuću antitrombotičku profilaksu, obzirom da se kod hirurških pacijenata mogu javiti trombotički i vaskularni događaji, naročito kod onih sa već postojećim kardiovaskularnim oboljenjem. Pored toga, posebne mere opreza treba primeniti kod pacijenata sa predispozicijom za razvoj duboke venske tromboze. Pored navedenog, kod pacijenata sa početnim vrednostima hemoglobina > 13 g/dL, ne može se isključiti mogućnost da terapija epoetinom alfa bude povezana sa povećanim rizikom od postoperativnih trombotičkih/vaskularnih događaja. Stoga, epoetin alfa ne treba primenjivati kod pacijenata čije su početne vrednosti hemoglobina > 13 g/dL.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Ne postoje dokazi koji ukazuju da terapija epoetinom alfa menja metabolizam drugih lekova. Lekovi koji smanjuju eritropoezu mogu smanjiti odgovor na epoetin alfa.

Obzirom da se ciklosporin vezuje za eritrocite postoji mogućnost interakcije. Ukoliko se epoetin alfa primenjuje istovremeno sa ciklosporinom, treba pratiti vrednosti ciklosporina u krvi i prilagoditi dozu ciklosporina u zavisnosti od povećanja vrednosti hematokrita.

Ne postoje dokazi koji ukazuju na interakciju između epoetina alfa i faktora stimulacije granulocitne lože (G-CSF) ili faktora stimulacije granulocitno-makrofagne lože (GM-CSF), u pogledu hematološke diferencijacije ili proliferacije uzoraka biopsije tumora *in vitro*.

Kod odraslih pacijentkinja sa metastatskim malignim tumorom dojke, istovremena supkutana primena 40000 i.j./mL epoetina alfa sa 6 mg/kg trastuzumaba, nije imala uticaja na farmakokinetiku trastuzumaba.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nisu sprovedena adekvatna i dobro kontrolisana ispitivanja primene epoetina alfa kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3). Posledično, epoetin alfa treba primenjivati u trudnoći samo ako potencijalna korist prevazilazi potencijalni rizik za fetus. Primena epoetina alfa se ne preporučuje kod trudnih hirurških pacijentkinja koje učestvuju u programu predonacije autologne krvi.

Dojenje

Nije poznato da li se egzogeni epoetin alfa izlučuje u majčino mleko.

Epoetin alfa treba primenjivati sa oprezom kod dojilja. Za odluku o nastavku/prekidu dojenja ili nastavku/prekidu terapije epoetinom alfa treba uzeti u obzir korist dojenja za dete u odnosu na korist terapije epoetinom alfa za ženu.

Primena epoetina alfa se ne preporučuje kod hirurških pacijentkinja koje doje i koje učestvuju u programu predonacije autologne krvi.

Plodnost

Nisu sprovedena ispitivanja u kojima je procenjivan uticaj epoetina alfa na plodnost muškaraca i žena.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja na sposobnost upravljanja motornim vozilom ili rukovanja mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešća neželjena reakcija tokom terapije epoetinom alfa su dozno-zavisni porast krvnog pritiska ili pogoršanje postojeće hipertenzije. Potrebno je pratiti krvni pritisak, naročito na početku terapije (videti odeljak 4.4).

Najčešće neželjene reakcije uočene tokom kliničkih ispitivanja sa epoetinom alfa su dijareja, mučnina, povraćanje, pireksija i glavobolja. Oboljenje slično gripu se može javiti naročito na početku terapije.

Kongestija respiratornog trakta, koja uključuje događaje kongestije gornjeg respiratornog trakta, nazalnu kongestiju i nazofaringitis, prijavljeni su u ispitivanjima sa produženim intervalom doziranja kod odraslih pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom koji još uvek nisu na dijalizi.

Povećana incidenca trombotičkih vaskularnih događaja (TVD) je primećena kod pacijenata koji primaju ESA (videti odeljak 4.4).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Od ukupno 3417 ispitanika iz 25 randomizovanih, dvostruko slepih, placebo ili standardom terapijom kontrolisanih kliničkih ispitivanja, opšti bezbednosni profil leka Eprex je procenjivan kod 2094 ispitanika sa anemijom. Uključeno je bilo 228 ispitanika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom (engl. *chronic renal failure*, CRF) koji su primali epoetin alfa u 4 ispitivanja hronične bubrežne insuficijencije (2 klinička ispitivanja sa ispitanicima pre dijalize [N = 131 izloženih ispitanika sa CRF] i 2 klinička ispitivanja sa ispitanicima na dijalizi [N = 97 izloženih ispitanika sa CRF]); 1404 izložena ispitanika sa malignim oboljenjem u 16 kliničkih ispitivanja anemije koja je posledica hemioterapije; 147 izloženih ispitanika u 2 klinička ispitivanja donacije autologne krvi; 213 izloženih ispitanika u 1 kliničkom ispitivanju u perioperativnom periodu i 102 izložena ispitanika u 2 MDS klinička ispitivanja. Neželjene reakcije koje je prijavilo $\geq 1\%$ ispitanika koji su primali epoetin alfa u ovim ispitivanjima su prikazane u tabeli ispod.

Procena učestalosti: veoma često ($>1/10$); često ($>1/100$ do $<1/10$); povremeno ($>1/1000$ do $<1/100$); retko ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$); veoma retko ($<1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

MedDRA Klasifikacija sistema organa (SOC)	Neželjene reakcije	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	čista aplazija crvenih krvnih zrnaca ³ , trombocitemija	retko
Poremećaji metabolizma i ishrane	hiperkalemija ¹	povremeno
Poremećaji imunskog sistema	preosetljivost ³	povremeno
	anafilaktička reakcija ³	retko
Poremećaj nervnog sistema	glavobolja	često
	konvulzije	povremeno
Vaskularni poremećaji	hipertenzija, venska i arterijska tromboza ²	često
	hipertenzivna kriza ³	nepoznato

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	kašalj	često
	kongestija respiratornog trakta	povremeno
Gastrointestinalni poremećaji	dijareja, mučnina, povraćanje	veoma često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	osip	često
	urtikarija ³	povremeno
	angioneurotski edem ³	nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	artralgija, bol u kostima, mijalgija, bol u ekstremitetima	često
Kongenitalni, familijarni i genetski poremećaji	akutna porfirija ³	retko
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	pireksija	veoma često
	drhtavica, oboljenje slično gripu, reakcija na mestu primene injekcije, periferni edem	često
	neefektivnost leka ³	nepoznato
Ispitivanja	pozitivno na anti-eritropoetin antitela	retko
¹ Često kod ispitanika na dijalizi ² Uključuje arterijske i venske događaje sa fatalnim ishodom i bez njega, kao što su duboka venska tromboza, plućna embolija, tromboza retinalne vene, arterijska tromboza (uključujući infarkt miokarda), cerebrovaskularni događaji (uključujući cerebralni infarkt i cerebralno krvarenje), tranzitorni ishemijski napadi, tromboza šanta (uključujući opremu za dijalizu) i tromboza kod aneurizme arteriovenskog šanta ³ Objasnjeno u tekstu ispod i/ili u odeljku 4.4.		

Opis odabranih neželjenih reakcija

Prijavljene su reakcije preosetljivosti, uključujući slučajeve osipa (uključujući urtikariju), anafilaktičke reakcije i angioneurotski edem.

Hipertenzivne krize sa encefalopatijom i epileptičnim napadima koje su zahtevale neodložnu pažnju lekara i intenzivnu medicinsku negu, takođe su se javile tokom primene epoetina alfa kod pacijenata sa prethodno normalnim ili niskim krvnim pritiskom. Posebno treba obratiti pažnju na iznenadne probadajuće glavobolje nalik migreni kao mogućem signalu upozorenja (videti odeljak 4.4).

Prijavljene su teške neželjene reakcije na koži, uključujući *Stevens-Johnson-ov* sindrom i toksičnu epidarmalnu nekrolizu, koje mogu biti opasne po život ili fatalne, a povezane su sa terapijom epoetinom (videti odeljak 4.4).

Čista aplazija crvenih krvnih zrnaca posredovana antitelima je veoma retko prijavljena kod <1/10000 slučajeva po pacijent-godini, nakon nekoliko meseci ili godina terapije lekom Eprex (videti odeljak 4.4).

Odrasli pacijenti sa niskim ili srednjim-1-rizikom MDS

U randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj, multicentričnoj studiji 4 (4,7%) ispitanika su imali TVD (iznenadna smrt, ishemijski moždani udar, embolija i flebitis). Svi TVD su se desili u grupi ispitanika koji su primali epoetin alfa i u prvih 24 nedelje studije. Tri su potvrđena TVD, a u preostalom slučaju (iznenadna smrt), tromboembolijski događaj nije potvrđen. Dva ispitanika imala su značajne faktore rizika (atrijalna fibrilacija, srčana insuficijencija i tromboflebitis).

Pedijatrijska populacija sa hroničnom insuficijencijom bubrega na hemodijalizi

Izloženost pedijatrijskih pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega koji su na hemodijalizi u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja leka u promet je ograničena. Nisu prijavljivane neželjene

reakcije specifične za pedijatrijsku populaciju koje nisu navedene u tabeli iznad, ili bilo koje druge koje nisu konzistentne sa osnovnim oboljenjem.

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

4.9. Predoziranje

Terapijska širina epoetina alfa je veoma velika. Predoziranje epoetinom alfa može da izazove dejstva koji predstavljaju nastavak farmakoloških dejstava ovog hormona. Ukoliko dođe do izrazito visokih vrednosti hemoglobina, može se izvršiti flebotomija. Ukoliko je neophodno, treba pružiti i dodatne potporne mere.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antianemici, ostali antianemijski preparati
ATC šifra: B03XA01

Mehanizam dejstva

Eritropoetin (EPO) je glikoproteinski hormon koji se primarno stvara u bubrežima kao odgovor na hipoksiju i glavni je regulator stvaranja crvenih krvnih ćelija (RBC). EPO je uključen u sve faze razvoja eritroida, i glavno dejstvo ima na vrednosti eritroidnih prekursora. Nakon što se EPO veže za svoj receptor na površini ćelije, aktivira puteve transdukcije signala koji interferiraju sa apoptozom i stimuliše proliferaciju eritroidnih ćelija. Rekombinantni humani EPO (epoetin alfa), eksprimiran u ćelijama ovarijuma kineskog hrčka, ima niz od 165 aminokiselina identičan onom u EPO izolovanom iz humanog urina; nije ih moguće razlikovati na osnovu funkcionalnih testova. Pravidna molekulska masa eritropoetina je 32000 do 40000 daltona.

Eritropoetin je faktor rasta koji primarno stimuliše stvaranje crvenih krvnih ćelija. Eritropoetinski receptori mogu biti eksprimirani na površini različitih tumorskih ćelija.

Farmakodinamsko dejstvo

Zdravi dobrovoljci

Nakon pojedinačnih doza epoetina alfa (20000 do 160000 i.j. supkutano), uočen je dozno-zavisni odgovor kod ispitivanih farmakodinamskih markera, uključujući: retikulocite, RBC i hemoglobin. Uočen je definisan profil krive koncentracija-vreme sa vrhom porasta procenta retikulocita i povratkom na početnu vrednost. Manje definisan profil krive je uočen za RBC i hemoglobin.

Uopšteno, svi farmakodinamski markeri su se linearno povećali sa povećanjem doze i dostižu maksimalan odgovor pri najvećim dozama.

Dalja farmakodinamska ispitivanja su istraživala primenu 40000 i.j. jednom nedeljno u odnosu na 150 i.j./kg, 3 puta nedeljno. Uprkos razlikama u profilima krive koncentracija-vreme, farmakodinamski odgovor ova dva režima (meren promenama u procentu retikulocita, hemoglobina i ukupnih RBC) je bio sličan. Dodatnim ispitivanjima upoređivan je režim doziranja epoetina alfa od 40000 i.j. jednom nedeljno sa režimom doziranja od 80000 do 120000 i.j. primenjenim supkutano, dva puta nedeljno. Sveukupno, na osnovu rezultata ovih farmakodinamskih ispitivanja kod zdravih ispitanika, režim doziranja od 40000 i.j. jednom nedeljno se čini efikasnijim u stvaranju RBC nego režimi doziranja sa primenom jednom u dve nedelje uprkos uočenoj sličnosti u stvaranju retikulocita u oba režima doziranja.

Hronična bubrežna insuficijencija

Pokazano je da epoetin alfa stimuliše eritropoezu kod anemičnih pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, uključujući pacijente na dijalizi i one koji još nisu na dijalizi. Prvi dokaz odgovora na epoetin alfa je porast broja retikulocita u roku od 10 dana, praćen porastom broja crvenih krvnih zrnaca, hemoglobina i hematokrita, uobičajeno u roku od 2 do 6 nedelja. Odgovor hemoglobina je različit kod pacijenata i na njega mogu uticati zalihe gvožđa i istovremeno prisustvo drugih zdravstvenih problema.

Anemija izazvana hemioterapijom

Pokazano je da epoetin alfa, primenjen 3 puta nedeljno ili jednom nedeljno, povećava koncentraciju hemoglobina i smanjuje potrebe za transfuzijom nakon prvog meseca terapije kod anemičnih pacijenata sa malignim oboljenjem koji primaju hemioterapiju.

U ispitivanju koje poredi režim doziranja od 150 i.j./kg 3 puta nedeljno i režim doziranja od 40000 i.j. jednom nedeljno, kod zdravih ispitanika i anemičnih ispitanika sa malignim oboljenjem, profili promena procenta retikulocita, hemoglobina i ukupnog broja crvenih krvnih zrnaca tokom vremena bili su slični između ta dva režima doziranja i kod zdravih i kod anemičnih ispitanika sa malignim oboljenjem. Vrednosti PIK odgovarajućih farmakodinamskih parametara bile su slične između režima doziranja od 150 i.j./kg 3 puta nedeljno i 40000 i.j. jednom nedeljno, kako kod zdravih ispitanika, tako i kod anemičnih ispitanika sa malignim oboljenjem.

Odrasli hirurški pacijenti u programu autologne predonacije

Pokazano je da epoetin alfa stimuliše stvaranje crvenih krvnih zrnaca u cilju povećanja kolekcije autologne krvi i da ograničava pad hemoglobina kod odraslih pacijenata planiranih za veliki elektivni hirurški zahvat kod kojih se ne očekuje da će biti potrebno da unapred deponuju potrebnu količinu krvi za perioperativne potrebe. Najveći efekti su primećeni kod pacijenata sa niskom vrednošću hemoglobina (≤ 13 g/dL).

Terapija kod odraslih pacijenata planiranih za veliki elektivni ortopedski hirurški zahvat

Kod pacijenata planiranih za veliki elektivni ortopedski hirurški zahvat sa vrednostima hemoglobina pre terapije od > 10 do ≤ 13 g/dl, pokazano je da epoetin alfa smanjuje rizik od dobijanja alogene transfuzije i ubrzava eritroidni opravak (povećane vrednosti hemoglobina, hematokrita i broja retikulocita).

Klinička efikasnost i bezbednost

Hronična bubrežna insuficijencija

Epoetin alfa je ispitivan u kliničkim ispitivanjima kod odraslih anemičnih pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, uključujući pacijente na hemodijalizi i one koji još uvek nisu na dijalizi, u terapiji anemije i održavanju hematokrita u okviru ciljanog opsega koncentracije od 30 do 36 %.

U kliničkim ispitivanjima, sa početnim dozama od 50 do 150 i.j./kg, tri puta nedeljno, približno 95% svih pacijenata je odgovorilo klinički značajnim povećanjem vrednosti hematokrita. Nakon približno dva meseca terapije, doslovno su svi pacijenti bili nezavisni od transfuzije. Nakon dostizanja ciljne vrednosti hematokrita, doza održavanja je individualno određena za svakog pacijenta.

U tri najveća klinička ispitivanja sprovedena kod odraslih pacijenata na dijalizi, srednja doza održavanja neophodna za održavanje vrednosti hematokrita između 30 i 36 % bila je približno 75 i.j./kg tri puta nedeljno.

U dvostruko slepom, placebo kontrolisanom, multicentričnom kliničkom ispitivanju kvaliteta života kod pacijenata sa CRF-om na hemodijalizi, pokazano je klinički i statistički značajno poboljšanje kod pacijenata koji su primali epoetin alfa u poređenju sa grupom koja je primala placebo, kada su mereni umor, telesni simptomi, odnosi i depresija (Upitnikom za obolele od bolesti bubrega, engl. *Kidney Disease Questionnaire*) nakon 6 meseci terapije. Pacijenti iz grupe koja je primala epoetin alfa su takođe bili uključeni u otvoreno, produženo kliničko ispitivanje (engl. *open-label extension study*) koja je pokazala da se poboljšanje kvaliteta života održavalo dodatnih 12 meseci.

Odrasli pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom koji jos uvek nisu na dijalizi

U kliničkim ispitivanjima sprovedenim kod pacijenata sa CRF koji nisu na dijalizi i koji su bili na terapiji epoetinom alfa, prosečno trajanje terapije je bilo skoro pet meseci. Ovi pacijenti su odgovorili na terapiju epoetinom alfa na način kao i pacijenti na dijalizi. Pacijenti sa CRF koji nisu na dijalizi su pokazali ravnomerni dozno-zavisni porast vrednosti hematokrita, kada je epoetin alfa primenjivan bilo intravenskim ili supkutanim načinom primene. Sličan stepen porasta vrednosti hematokrita bio je zabeležen pri primeni epoetina alfa bilo kojim putem primene. Štaviše, pokazano je da doze epoetina alfa od 75 do 150 i.j./kg nedeljno održavaju vrednosti hematokrita od 36 do 38 %, do 6 meseci.

U dva klinička ispitivanja sa produženim intervalom doziranja lekom Eprex (3 puta nedeljno, jednom nedeljno, jednom u toku 2 nedelje i jednom u toku 4 nedelje), neki pacijenti sa dužim intervalom doziranja nisu održali odgovarajuće vrednosti hemoglobina i dostigli su protokolom definisane kriterijume za izlazak iz ispitivanja na osnovu vrednosti hemoglobina (0% u grupi sa režimom doziranja jednom nedeljno, 3,7% u grupi sa režimom doziranja jednom u dve nedelje i 3,3% u grupi sa režimom doziranja jednom u četiri nedelje).

Randomizovanim, prospektivnim ispitivanjem (CHOIR) procenjivana su 1432 anemična pacijenta sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom koji još uvek nisu na dijalizi. Pacijenti su podeljeni u dve grupe: u jednoj je terapija epoetinom alfa bila usmerena na održavanje vrednosti hemoglobina od 13,5 g/dL (više od preporučene vrednosti hemoglobina), a u drugoj 11,3 g/dL. Veliki kardiovaskularni događaj (smrt, infarkt miokarda, moždani udar ili hospitalizacija zbog kongestivne insuficijencije srca) nastao je kod 125 pacijenata (18 %) od 715 pacijenata u grupi sa višim vrednostima hemoglobina, u poređenju sa 97 (14 %) od 717 pacijenata u grupi sa nižim vrednostima hemoglobina (odnos rizika [HR] 1,3; 95% CI: 1,0; 1,7; p = 0,03).

Kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom (kod onih na dijalizi i onih koji nisu na dijalizi, koji imaju ili nemaju dijabetes) sprovedene su *post-hoc* analize objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja ESA. Primećena je tendencija povećanja procenjenog rizika od smrtnosti bilo kog uzroka i rizika od kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja povezanih sa većim kumulativnim dozama ESA, nezavisno od prisustva dijabetesa ili statusa dijalize (videti odeljke 4.2 i 4.4).

Terapija kod pacijenata sa anemijom koja je izazvana hemioterapijom

Epoetin alfa je ispitivan u kliničkim ispitivanjima kod odraslih anemičnih onkoloških pacijenata sa limfoidnim i solidnim tumorima, i kod pacijenata na različitim režimima hemioterapije, uključujući režime koji sadrže platinu i koji ne sadrže platinu. U ovim ispitivanjima, pokazano je da epoetin alfa primenjen 3 puta nedeljno i jednom nedeljno povećava vrednosti hemoglobina i smanjuje potrebu za transfuzijom, nakon prvog meseca terapije kod anemičnih onkoloških pacijenata. U nekim ispitivanjima, nakon dvostruko slepe faze je sledila otvorena faza (engl. *open-label phase*) tokom koje su svi pacijenti dobijali epoetin alfa i primećeno je održavanje dejstva.

Dostupni dokazi ukazuju da pacijenti sa hematološkim malignitetima i solidnim tumorima odgovaraju ekvivalentno na terapiju epoetinom alfa, i da pacijenti sa ili bez tumorske infiltracije koštane srži odgovaraju ekvivalentno na terapiju epoetinom alfa. Uporediv intenzitet hemioterapije u grupama koje su primale epoetin alfa i grupama koje su primale placebo u ispitivanjima sa hemioterapijom, pokazan je sličnom površinom ispod krive broj neutrofila-vreme kod pacijenata koji su primali epoetin alfa i pacijenata koji su primali placebo, kao i sličnim udelom pacijenata čiji je apsolutni broj neutrofila pao ispod 1000 i 500 ćelija/mikrolitru u grupama koje su primale epoetin alfa i grupama koje su primale placebo.

U prospektivnom, randomizovanom, dvostruko-slepom, placebo-kontrolisanom ispitivanju sprovedenom kod 375 anemičnih pacijenata sa različitim nemijeloidnim malignitetima, koji su primali hemioterapiju bez platine, zabeleženo je značajno smanjenje posledica povezanih sa anemijom (npr. umor, manjak energije i smanjenje aktivnosti), mereno sledećim instrumentima i skalama: opšta skala funkcionalne procene terapije maligniteta-anemije (engl. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia*, FACT-An), FACT-An skala umora i linearna analogna skala za maligno oboljenje (engl. *Cancer Linear Analogue Scale*, CLAS). U druga dva manja, randomizovana, placebo-kontrolisana ispitivanja nije pokazano značajno poboljšanje parametara kvaliteta života na skali EORTC-QLQ-C30, odnosno skali CLAS.

Preživljavanje i progresija tumora ispitivani su u pet velikih kontrolisanih kliničkih ispitivanja koja su uključila ukupno 2833 pacijenta, od kojih su četiri bila dvostruko slepa, placebo kontrolisana klinička ispitivanja, a jedna je bilo otvoreno kliničko ispitivanje. Klinička ispitivanja su uključila ili pacijente koji su bili na hemioterapiji (dve klinička ispitivanja) ili populacije pacijenata kod kojih primena ESA nije bila indikovana: anemija kod onkoloških pacijenata koji ne primaju hemioterapiju i pacijenata sa malignim oboljenjem glave i vrata koji su na radioterapiji. Željena vrednost koncentracije hemoglobina u dva klinička ispitivanja bila je >13 g/dL; a u tri preostala klinička ispitivanja bila je 12-14 g/dL. U otvorenom kliničkom ispitivanju nije bilo razlike u ukupnom preživljavanju između pacijenata koji su dobijali rekombinantni humani eritropoetin i ispitanika iz kontrolne grupe. U četiri placebo kontrolisana klinička ispitivanja, odnosi rizika (engl. *hazard ratio*) za ukupno preživljavanje kretali su se između 1,25 i 2,47 u korist ispitanika iz kontrolne grupe. Ova ispitivanja su pokazala dosledno, neobjašnjivo statistički značajno povećanje smrtnosti, kod pacijenata sa anemijom povezanom sa različitim čestim malignitetima i koji su primali rekombinantni humani eritropoetin u odnosu na ispitanike iz kontrolne grupe. Ishod ukupnog preživljavanja u kliničkim ispitivanjima ne može se objasniti, na zadovoljavajući način, razlikama u incidenci tromboze i sa njom sličnim komplikacijama između grupe koja je primala rekombinantni humani eritropoetin i kontrolne grupe.

Sprovedena je analiza podataka na nivou pacijenata, na više od 13900 onkoloških pacijenata (koji su podvrgnuti hemioterapiji, radioterapiji, hemioradioterapiji ili koji nisu bili na terapiji). Pacijenti su učestvovali u 53 kontrolisana klinička ispitivanja koja su uključivala nekoliko epoetina. Meta-analizom podataka o ukupnom preživljavanju procenjena je vrednost (engl. *point estimate*) odnos rizika od 1,06 u korist ispitanika iz kontrolne grupe (95% CI: 1,00; 1,12; 53 ispitivanja i 13933 pacijenta), dok je kod onkoloških pacijenata koji su primali hemioterapiju, ukupni odnos rizika preživljavanja iznosio 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 ispitivanja i 10441 pacijent). Meta-analize, takođe, dosledno ukazuju na značajno povećanje relativnog rizika od tromboembolijskih događaja kod onkoloških pacijenata koji su primali rekombinantni humani eritropoetin (videti odeljak 4.4).

Randomizovano, otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje je sprovedeno kod 2098 anemičnih žena sa metastatskim malignim tumorom dojke, koje su primale prvu liniju ili drugu liniju hemioterapije. Ovo je bilo kliničko ispitivanje neinferiornosti dizajnirano tako da isključuje 15%-no povećanje rizika od progresije tumora ili smrti u grupi koja je dobijala epoetin alfa uz standardnu terapiju, u poređenju sa primenom samo standardne terapije. Medijana preživljavanja bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS), prema proceni istraživača o progresiji bolesti, bila je 7,4 meseci u svakoj grupi (HR 1,09, 95% CI: 0,99, 1,20), što ukazuje da cilj studije nije ispunjen. Prilikom preseka kliničkih podataka (engl. *clinical cutoff*), prijavljeno je 1337 smrtnih slučajeva. Medijana ukupnog preživljavanja u grupi koja je dobijala epoetin alfa uz standardnu terapiju je bila 17,2 meseca u poređenju sa 17,4 meseci u grupi koja je dobijala samo standardnu terapiju (HR 1,06, 95% CI: 0,95, 1,18). Značajno manji broj pacijenata je primio transfuziju RBC u grupi koja je dobijala epoetin alfa uz standardnu terapiju (5,8% prema 11,4%); međutim, značajno veći broj pacijenata je imao trombotičke vaskularne događaje u grupi koja je dobijala epoetin alfa uz standardnu terapiju (2,8% prema 1,4%).

Program autologne predonacije

Dejstvo epoetina alfa na olakšavanje donacije autologne krvi kod pacijenata sa niskim hematokritom ($\leq 39\%$ i bez postojeće anemije zbog nedostatka gvožđa), predviđenih za veliki ortopedski hirurški zahvat, procenjeno je u dvostruko slepom, placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju sprovedenom na 204 pacijenta i jednostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji na 55 pacijenata.

U dvostruko slepom kliničkom ispitivanju, pacijenti su dobijali epoetin alfa u dozi od 600 i.j./kg ili placebo, intravenski, jednom dnevno svaka 3 do 4 dana, tokom 3 nedelje (ukupno 6 doza). U proseku, pacijenti koji su dobijali epoetin alfa su bili u stanju da predeponuju značajno više jedinica krvi (4,5 jedinice) nego pacijenti koji su dobijali placebo (3,0 jedinice).

U jednostruko slepoj studiji, pacijenti su dobijali dozu epoetina alfa od 300 i.j./kg ili 600 i.j./kg ili su dobijali placebo, intravenski, jednom dnevno svaka 3 do 4 dana, tokom 3 nedelje (ukupno 6 doza). Pacijenti koji su dobijali epoetin alfa mogli su, takođe, prethodno predeponovali značajno više jedinica krvi (epoetin alfa 300 i.j./kg = 4,4 jedinice; epoetin alfa 600 i.j./kg = 4,7 jedinica) nego pacijenti koji su dobijali placebo (2,9 jedinica).

Terapija epoetinom alfa je smanjila rizik od izloženosti alogenoj krvi za 50 % u poređenju sa pacijentima koji nisu primali epoetin alfa.

Veliki elektivni ortopedski hirurški zahvat

Dejstvo epoetina alfa (300 i.j./kg ili 100 i.j./kg) na izloženost transfuziji alogene krvi je procenjivano u placebo kontrolisanom, dvostruko slepom kliničkom ispitivanju kod odraslih pacijenata koji nemaju deficit gvožđa, planiranih za veliki elektivni ortopedski hirurški zahvat na kuku ili kolenu. Epoetin alfa je primenjen supkutano 10 dana pre hirurškog zahvata, na dan hirurškog zahvata i četiri dana nakon hirurškog zahvata. Pacijenti su podeljeni u grupe na osnovu početne vrednosti koncentracije hemoglobina (≤ 10 g/dL, > 10 do ≤ 13 g/dL i > 13 g/dL).

Epoetin alfa primenjen u dozi od 300 i.j./kg, značajno je smanjio rizik od alogene transfuzije kod pacijenata sa vrednošću koncentracije hemoglobina pre početka terapije od > 10 do ≤ 13 g/dL. Kod 16% pacijenata koji su primali dozu od 300 i.j./kg epoetina alfa, 23% pacijenata koji su primali dozu od 100 i.j./kg epoetina alfa i 45% pacijenata koji su primali placebo, bila je neophodna transfuzija.

U otvorenom kliničkom ispitivanju paralelnih grupa kod odraslih pacijenata koji nemaju deficit gvožđa, sa vrednostima koncentracije hemoglobina pre početka terapije od > 10 g/dL do ≤ 13 g/dL planiranih za veliki elektivni ortopedski hirurški zahvat na kuku ili kolenu, poređena je primena doze od 300 i.j./kg epoetina alfa na dan, supkutano, tokom 10 dana pre hirurškog zahvata, na dan hirurškog zahvata i još 4 dana nakon hirurškog zahvata sa primenom doze od 600 i.j./kg epoetina alfa, supkutano, jednom nedeljno, tokom 3 nedelje pre hirurškog zahvata i na dan hirurškog zahvata.

Srednja vrednost povećanja koncentracije hemoglobina u odnosu na vrednosti pre terapije do vrednosti pre hirurškog zahvata, bilo je dvostruko veće u grupi koja je primala dozu od 600 i.j./kg epoetina alfa nedeljno (1,44 g/dL), nego u grupi koja je primala dozu od 300 i.j./kg epoetina alfa dnevno (0,73 g/dL). Srednja vrednost koncentracije hemoglobina tokom postoperativnog perioda bila je slična u obe grupe.

Eritropoetski odgovor uočen u obe terapijske grupe rezultirao je sličnim stopama transfuzije (16 % u grupi koja je primala dozu od 600 i.j./kg nedeljno i 20 % u grupi koja je primala dozu od 300 i.j./kg dnevno).

Terapija kod odraslih pacijenata sa niskim ili srednjim-1-rizikom MDS

U randomizovanom, dvostruko slepom, placebo kontrolisanom, multicentričnom kliničkom ispitivanju, procenjivana je efikasnost i bezbednost primene epoetina alfa kod odraslih anemičnih ispitanika sa MDS-om sa niskim ili srednjim-1-rizikom.

Ispitanici su stratifikovani na osnovu vrednosti eritropoetina u serumu (sEPO) i na osnovu statusa prethodnih transfuzija tokom skrininga. Ključne osnovne karakteristike za vrednost < 200 mj./mL prikazane su u tabeli ispod.

Osnovne karakteristike kod ispitanika sa sEPO<200mj./mL tokom skrininga

	Randomizovano	
	Epoetin alfa	Placebo
Ukupno (N) ^b	85 ^a	45
Skrining sEPO <200 mj./mL (N)	71	39
Hemoglobin (g/L)		
N	71	39
Srednja vrednost	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Medijana	94,0	96,0
Opseg	(71, 109)	(69, 105)
95% CI za srednju vrednost	(90,1, 94,1)	(89,3, 94,9)
Prethodne transfuzije		
N	71	39
Da	31 (43,7%)	17 (43,6%)
≤ 2 RBC jedinica	16 (51,6%)	9 (52,9%)
>2 i ≤4 RBC jedinica	14 (45,2%)	8 (47,1%)
>4 RBC jedinica	1 (3,2%)	0
Ne	40 (56,3%)	22 (56,4%)

^a jedan ispitanik nije imao podatke za sEPO

^b za vrednost ≥200 mj./mL bilo je 13 ispitanika u grupi koja je primala epoetin alfa i 6 ispitanika koji su primali placebo

Eritroidni odgovor je definisan u skladu sa kriterijumima Međunarodne Radne Grupe (engl. *International Working Group, IWG*) iz 2006. godine kao povećanje vrednosti hemoglobina ≥ 1,5 g/dL u odnosu na vrednost na početku ispitivanja ili kao smanjenje broja jedinica RBC primljenih transfuzijom, računato kao apsolutni broj od najmanje 4 jedinice svakih 8 nedelja u odnosu na 8 nedelja pre početka ispitivanja, i trajanjem odgovora od najmanje 8 nedelja.

Eritroidni odgovor tokom prve 24 nedelje studije pokazan je kod 27/85 (31,8%) ispitanika u grupi koja je primala epoetin alfa u odnosu na 2/45 (4,4%) ispitanika iz grupe koja je primala placebo (p <0,001). Svi ispitanici koji su odgovorili su bili na vrednosti sEPO <200 mj. /mL tokom skrininga. U toj grupi, 20/40 (50%) ispitanika bez prethodnih transfuzija pokazalo je eritroidni odgovor tokom prvih 24 nedelje, u odnosu na 7/31 (22,6%) ispitanika sa prethodnim transfuzijama (dva ispitanika sa

prethodnom transfuzijom su dostigla primarni parametar efikasnosti, zasnovano na smanjenju RBC jedinica primljenih transfuzijom, računato kao apsolutni broj od najmanje 4 jedinice svakih 8 nedelja u odnosu na 8 nedelja pre početka ispitivanja).

Medijana vremena od početka ispitivanja do prve transfuzije, bila je statistički značajno duža u grupi koja je primala epoetin alfa u odnosu na grupu koja je primala placebo (49 u odnosu na 37 dana, $p = 0,046$). Posle 4 nedelje terapije, vreme do prve transfuzije dodatno se povećalo u grupi koja je primala epoetin alfa (142 u odnosu na 50 dana, $p = 0,007$). Procentualni udeo ispitanika koji su primili transfuziju u grupi koja je primala epoetin alfa, smanjio se sa 51,8% tokom 8 nedelja pre početka ispitivanja na 24,7% u periodu od 16. do 24. nedelje, u odnosu na grupu koja je primala placebo, u kojoj se udeo ispitanika koji je primio transfuziju povećao sa 48,9% na 54,1% u istom vremenskom periodu.

Pedijatrijska populacija

Hronična bubrežna insuficijencija

Epoetin alfa je procenjivan u otvorenom, nerandomizovanom, 52-nedeljnom kliničkom ispitivanju otvorenog opsega doza kod pedijatrijskih pacijenata sa CRF na hemodijalizi. Medijana uzrasta pacijenata uključenih u kliničko ispitivanje je bila 11,6 godina (raspon od 0,5 do 20,1 godina).

Epoetin alfa je primenjivan nakon dijalize, intravenski, u dozi od 75 i.j./kg /nedeljno, u 2 ili 3 podeljene doze, titrirano sa 75 i.j./kg/nedeljno u intervalima od 4 nedelje (do najviše 300 i.j./kg/nedeljno), kako bi se postigao porast vrednosti hemoglobina od 1 g/dL/mesečno. Željeni opseg koncentracije hemoglobina je bio 9,6 do 11,2 g/dL, a postignut je kod 81% pacijenata. Medijana vremena do postizanja ciljne vrednosti je bila 11 nedelja, a medijana doze pri tome je bila 150 i.j./kg/nedeljno. Od pacijenata koji su postigli ciljnu vrednost, 90 % njih ju je postiglo pri režimu doziranja 3 puta nedeljno.

Nakon 52 nedelje, 57 % pacijenata je ostalo u studiji, a vrednost medijane doze koju su primali bila je 200 i.j./kg/nedeljno.

Klinički podaci o supkutanoj primeni kod dece su ograničeni. U 5 malih, otvorenih, nekontrolisanih Kliničkih ispitivanja (broj pacijenata u opsegu 9-22, ukupno $N=72$), epoetin alfa je primenjivan supkutano kod dece u početnoj dozi od 100 i.j./kg/nedeljno do 150 i.j./kg/nedeljno, sa mogućnošću povećanja doze do 300 i.j./kg/nedeljno. U ovim kliničkim ispitivanjima, većina pacijenata nisu prethodno bili na dijalizi ($N=44$), 27 pacijenata su bili na peritonealnoj dijalizi i 2 su bili na hemodijalizi sa opsegom uzrasta od 4 meseca do 17 godina. Uopšteno, ova klinička ispitivanja imaju metodološka ograničenja, ali je terapija bila povezana sa pozitivnim trendovima ka višim vrednostima hemoglobina. Nisu prijavljivani neočekivani neželjeni događaji (videti odeljak 4.2).

Anemija izazvana hemioterapijom

Epoetin alfa u dozi od 600 i.j./kg (primjenjen intravenski ili supkutano jednom nedeljno) je procenjivan u randomizovanom, dvostruko-slepom, placebo-kontrolisanom ispitivanju u trajanju od 16 nedelja i u randomizovanom, kontrolisanom, otvorenom kliničkom ispitivanju u trajanju od 20 nedelja kod anemičnih pedijatrijskih pacijenata koji su primali mijelosupresivnu hemioterapiju za lečenje različitih nemijeloidnih maligniteta koji se javljaju kod dece.

U 16-onedeljnom kliničkom ispitivanju ($n=222$), u grupi pacijenata koji su dobijali epoetin alfa nije bilo statistički značajnog efekta na rezultate upitnika za procenu kvaliteta života pedijatrijskih pacijenata (engl. *Paediatric Quality of Life Inventory*) ili upitnika za procenu kvaliteta života pedijatrijskih pacijenata sa malignitetom (engl. *Cancer Module scores*), koje su ispunjavali pacijenti ili roditelji, u poređenju sa placebo (primarni parametar praćenja efikasnosti). Dodatno, nije bilo statističke razlike u udelu pacijenata kojima je bila potrebna transfuzija crvenih krvnih zrnaca između grupe koja je dobijala epoetin alfa i grupe koja je dobijala placebo.

U 20-nedeljnom kliničkom ispitivanju ($n=225$), nije uočena značajna razlika u primarnom parametru praćenja efikasnosti, tj. udelu pacijenata kojima je bila potrebna transfuzija RBC nakon 28. dana (62% pacijenata na terapiji epoetinom alfa u odnosu na 69% pacijenata na standardnoj terapiji).

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Nakon supkutane injekcije, vrednosti epoetina alfa u serumu dostižu maksimalnu vrednost 12 do 18 sati nakon primene doze. Nije bilo kumulacije nakon supkutane primene višestrukih doza od 600 i.j./kg nedeljno.

Apsolutna bioraspoloživost supkutano primenjenog epoetina alfa je približno 20 % kod zdravih ispitanika.

Distribucija

Srednja vrednost volumena distribucije je bila 49,3 mL/kg nakon intravenske doze od 50 i 100 i.j./kg kod zdravih ispitanika. Nakon intravenske primene epoetina alfa kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, volumen distribucije je bio u opsegu od 57-107 mL/kg nakon primene jednokratne doze (12 i.j./kg), odnosno 42-64 mL/kg nakon višestrukih doza (48-192 i.j./kg). Prema tome, volumen distribucije je neznatno veći od volumena plazme.

Eliminacija

Poluvreme eliminacije epoetina alfa nakon intravenske primene višestruke doze je približno 4 sata kod zdravih ispitanika.

Poluvreme eliminacije kod supkutanog puta primene procenjuje se na približno 24 sata kod zdravih ispitanika.

Srednja vrednost oralnog klirensa (CL/F) kod zdravih ispitanika pri režimu doziranja od 150 i.j./kg, 3 puta nedeljno, bila je 31,2 mL/h/kg, a za režim doziranja od 40000 i.j. jednom nedeljno, bila je 12,6 mL/h/kg. Srednja vrednost CL/F kod anemičnih onkoloških ispitanika pri režimu doziranja od 150 i.j./kg, 3 puta nedeljno, bila je 45,8 mL/h/kg, a za režim doziranja od 40000 i.j. jednom nedeljno, bila je 11,3 mL/h/kg. Kod većine anemičnih ispitanika sa malignitetom, koji su primali cikličnu hemioterapiju, CL/F nakon supkutane primene doza od 40000 i.j. jednom nedeljno i 150 i.j./kg, 3 puta nedeljno, bio je niži u poređenju sa vrednostima kod zdravih ispitanika.

Linearnost/nelinearnost

Kod zdravih ispitanika, nakon intravenske primene doze od 150 i.j./kg i 300 i.j./kg 3 puta nedeljno, uočen je porast koncentracije epoetina alfa u serumu proporcionalan dozi. Primena jednokratnih doza epoetina alfa od 300 i.j./kg do 2400 i.j./kg supkutano, pokazala je linearnu povezanost između srednje vrednosti C_{max} i doze i između srednje vrednosti PIK i doze. Zabeležena je obrnuta povezanost između prividnog klirensa i doze kod zdravih ispitanika.

U studijama koje su ispitivale produženje intervala doziranja (40000 i.j. jednom nedeljno i 80000 i.j., 100000 i.j. i 120000 i.j. jednom u 2 nedelje), uočeno je da je odnos između srednje vrednosti C_{max} i doze i između srednje vrednosti PIK i doze u stanju ravnoteže linearan, ali ne i proporcionalan dozi.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike leka

Epoetin alfa pokazuje dozno-zavisno dejstvo na hematološke parametre, koje je nezavisno od načina primene.

Pedijatrijska populacija

Kod pedijatrijskih ispitanika sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, zabeleženo je poluvreme eliminacije od približno 6,2 do 8,7 sati nakon intravenske primene višestrukih doza epoetina alfa. Čini se da je farmakokinetički profil epoetina alfa kod dece i adolescenata sličan onom kod odraslih.

Farmakokinetički podaci kod novorođenčadi su ograničeni.

Kliničko ispitivanje sa 7 prevremeno rođenih novorođenčadi veoma male telesne mase na rođenju i 10 zdravih odraslih osoba, koji su dobijali eritropoetin intravenski, ukazuje da je volumen distribucije bio oko 1,5 do 2 puta veći kod prevremeno rođenih novorođenčadi nego kod zdravih odraslih osoba, a klirens je bio oko 3 puta veći kod prevremeno rođenih novorođenčadi nego kod zdravih odraslih osoba.

Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom, poluvreme eliminacije intravenski primenjenog epoetina alfa je neznatno produženo, približno 5 sati, u poređenju sa zdravim ispitanicima.

5.3. Preklinički podaci o bezbednosti leka

U studiji toksičnosti ponovljenih doza kod pasa i pacova, ali ne kod majmuna, terapija epoetinom alfa bila je povezana sa subkliničkom fibrozom koštane srži. Fibroza koštane srži je poznata komplikacija hronične insuficijencije bubrega kod ljudi i može biti povezana sa sekundarnim hiperparatiroidizmom ili nepoznatim faktorima. Incidenca pojave fibroze koštane srži nije bila povećana u studiji kod pacijenata na hemodijalizi koji su dobijali epoetin alfa tokom 3 godine, u poređenju sa kontrolnom grupom pacijenata na hemodijalizi koji nisu dobijali epoetin alfa

Epoetin alfa ne dovodi do mutacija bakterijskih gena (*Ames test*), hromozomskih aberacija u ćelijama sisara, mikronukeusa kod miševa ili genskih mutacija na HGPRT lokusu.

Dugotrajne studije karcinogenosti nisu sprovedene. Postoje oprečni izveštaji u literaturi, bazirani na *in vitro* nalazima iz uzoraka tumora kod ljudi, koji ukazuju na moguću ulogu eritropoetina u proliferaciji tumora. Klinički značaj ovih nalaza nije utvrđen.

U ćelijskim kulturama ćelija ljudske koštane srži, epoetin alfa specifično stimuliše eritropoezu i ne utiče na leukopoezu. Nije zapaženo citotoksično delovanje epoetina alfa na ćelije koštane srži. U ispitivanjima na životinjama, pokazano je da epoetin alfa smanjuje telesnu masu fetusa, odlaže osifikaciju i povećava fetalni mortalitet kada se daje u nedeljnim dozama približno 20 puta većim od preporučene nedeljne doze kod ljudi. Ove promene se tumače kao sekundarne usled smanjenog povećanja telesne mase ženke, a njihov značaj za ljude nije poznat s obzirom na vrednosti terapijskih doza.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Polisorbat 80;
Glicin;
Voda za injekcije;
Dinatrijum-fosfat, dihidrat;
Natrijum-dihidrogenfosfat, dihidrat;
Natrijum-hlorid.

6.2. Inkompatibilnost

U odsustvu ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima.

6.3. Rok upotrebe

18 meseci.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Čuvati u frižideru (na temperaturi od 2° do 8°C). Lek Eprex treba čuvati u ovom temperaturnom opsegu sve do primene na pacijentu.

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Ne zamrzavati. Ne mućkati.

Za ambulantnu primenu, ovaj lek se može izvaditi iz frižidera i čuvati na temperaturi do 25°C, jednokratno u periodu do 3 dana. Ukoliko se lek ne primeni u tom periodu, mora se odbaciti.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja i posebne opreme za upotrebu, primenu ili implantaciju leka

Unutrašnje pakovanje je napunjeni injekcioni špric (staklo tip I) sa klipom (gumeni zatvarač obmotan teflonom) i iglom sa zaštitnim poklopcem (gumeni poklopac sa polipropilenskom zaštitom) i PROTECS™ zaštitnim mehanizmom za iglu (polikarbonat) dodatim uz špric, koji sadrži 0,5 mL rastvora za injekciju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 6 napunjenih injekcionih špriceva od po 0,5 mL i Uputstvo za lek.

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

Lek Eprex se ne sme primeniti i mora se odbaciti:

- ako je sigurnosni žig oštećen;
- ako je rastvor obojen ili ima vidljivih čestica u njemu;
- ako znate ili mislite da je lek slučajno bio zamrznut;
- ako je došlo do kvara frižidera.

Ovaj lek je namenjen samo za jednokratnu upotrebu. Primenite samo jednu dozu leka Eprex iz svakog napunjenog injekcionog šprica. U slučaju da je potrebna samo delimična doza leka iz šprica, poklopac treba skinuti pre nego što se klip potisne do željene označene numeričke graduisane oznake, uklanjajući višak rastvora pre primene injekcije. U Uputstvu za lek, u odeljku 3., nalazi se uputstvo za primenu ovog leka (Uputstvo za samostalnu primenu leka Eprex).

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu je opremljen PROTECS™ zaštitnim mehanizmom za iglu, kako bi se sprečile povrede izazvane ubodom igle, nakon upotrebe. Uputstvo za lek uključuje kompletno uputstvo za upotrebu i rukovanje napunjenih injekcionih špriceva sa PROTECS™ zaštitnim mehanizmom za iglu.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO JANSSEN-CILAG KFT BEOGRAD, Beograd - Novi Beograd,
Omladinskih brigada 88B

8. BROJEVI DOZVOLA ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole: 515-01-04623-17-001

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

Datum prve dozvole: 27.12.1996.

Datum poslednje obnove dozvole: 21.08.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2018.