

UPUTSTVO ZA LEK

Binocrit®, 2000 i.j./1 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
Binocrit®, 3000 i.j./0,3 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
Binocrit®, 4000 i.j./0,4 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
Binocrit®, 20000 i.j./0,5 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
Binocrit®, 30000 i.j./0,75 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu
Binocrit®, 40000 i.j./1 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

INN: epoetin alfa

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

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

U ovom uputstvu pročit ćete:

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

1. Šta je lek Binocrit i čemu je namenjen

Lek Binocrit sadrži aktivnu supstancu epoetin alfa, protein koji stimuliše koštanu srž da stvara više crvenih krvnih zrnaca koji sadrže hemoglobin (supstancu koja prenosi kiseonik). Epoetin alfa je kopija ljudskog proteina eritropoetina i deluje na isti način.

Lek Binocrit se primenjuje u terapiji simptomatske anemije uzrokovane bubrežnim oboljenjem:

- kod dece na hemodijalizi
- kod odraslih na hemodijalizi ili peritonealnoj dijalizi
- kod odraslih sa teškom anemijom koji još uvek nisu započeli dijalizu

Ako imate oboljenje bubrega, možete imati nedostatak crvenih krvnih zrnaca ako Vaši bubrezi ne stvaraju dovoljno eritropoetina (neophodan za stvaranje crvenih krvnih zrnaca). Lek Binocrit se propisuje u cilju stimulisanja koštane srži da stvara više crvenih krvnih zrnaca.

Lek Binocrit se primenjuje u terapiji anemije kod odraslih osoba koji primaju hemioterapiju za solidne tumore, maligni limfom ili multipli mijelom (maligno oboljenje koštane srži), a kod kojih može postojati potreba za transfuzijom krvi. Lek Binocrit može da umanja potrebu za transfuzijom krvi kod ovakvih pacijenata.

Lek Binocrit se primenjuje kod odraslih osoba sa umerenom anemijom koji doniraju određenu količinu sopstvene krvi pre hirurške intervencije, kako bi im ta krv bila vraćena tokom ili nakon operacije. Obzirom da lek Binocrit stimuliše stvaranje crvenih krvnih zrnaca, lekari mogu uzeti veću količinu krvi od ovih pacijenata.

Lek Binocrit se primenjuje kod odraslih osoba sa umerenom anemijom, kod kojih je planirana velika ortopedska hirurška intervencija (na primer, operacije zamene kuka ili kolena), kako bi se smanjila moguća potreba za transfuzijom krvi).

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

Lek Binocrit ne smete primati:

- **ako ste alergični (preosetljivi)** na epoetin alfa ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6)
- **ako Vam je dijagnostikovana čista aplazija crvenih krvnih zrnaca** (koštana srž ne može da stvara dovoljan broj crvenih krvnih zrnaca) nakon prethodne terapije bilo kojim lekom koji stimuliše stvaranje crvenih krvnih zrnaca (uključujući i lek Binocrit). Videti odeljak 4.
- **ako imate povišen krvni pritisak** koji nije adekvatno kontrolisan lekovima
- za stimulaciju stvaranja crvenih krvnih zrnaca (da bi Vam lekari mogli uzeti veću količinu krvi) **ako ne možete da dobijate transfuziju sopstvene krvi** tokom ili nakon operacije
- **ako se pripremate za veliku ortopedsku hiruršku intervenciju** (kao što su operacije kuka ili kolena), i:
 - imate teško oboljenje srca
 - imate teške poremećaje vena i arterija
 - nedavno ste imali srčani ili moždani udar
 - ne smete da uzimate lekove za razređivanje krvi

Ovaj lek možda neće biti pogodan za Vas. Razgovarajte o tome sa Vašim lekarom. Nekim osobama su, tokom terapije lekom Binocrit, potrebni lekovi koji smanjuju rizik od zgrušavanja krvi. **Ako ne smete da uzimate lekove protiv zgrušavanja krvi, ne smete primati ni lek Binocrit.**

Upozorenja i mere opreza

Razgovarajte sa svojim lekarom, farmaceutom ili medicinskom sestrom, pre nego što primenite lek Binocrit.

Lek Binocrit i drugi lekovi koji stimuliraju stvaranje crvenih krvnih zrnaca mogu povećati rizik od nastanka krvnih ugrušaka kod svih pacijenata. Taj rizik može biti veći ako imate druge faktore rizika za nastanak krvnih ugrušaka (na primer, ako ste ranije imali krvni ugrušak ili imate prekomernu telesnu masu, šećernu bolest, oboljenje srca ili dugo ležite zbog operacije ili bolesti).

Molimo Vas da obavestite Vašeg lekara ako se nešto od ovoga odnosi na Vas. Vaš lekar će odlučiti da li je lek Binocrit pogodan za Vas.

Važno je da obavestite svog lekara ako se nešto od dole navedenog odnosi na Vas. Moguće je da možete da primite lek Binocrit, ali se prvo posavetujte sa Vašim lekarom.

Ako znate da bolujete ili da ste bolovali od:

- **povišenog krvnog pritiska;**
- **epileptičnih napada**
- **oboljenja jetre**
- **anemije zbog drugih uzroka**
- **porfirije (retki poremećaj krvi).**

Ako imate maligno oboljenje morate znati da lekovi koji stimuliraju stvaranje crvenih krvnih zrnaca (kao što je lek Binocrit) mogu delovati kao faktori rasta i tako teorijski mogu uticati na dalje napredovanje malignog oboljenja.

U zavisnosti od situacije kod svakog pacijenta ponaosob, transfuzija krvi može biti pogodniji izbor. Vezano za to, posavetujte se sa Vašim lekarom.

Ako imate hepatitis C i dobijate interferon i ribavirin, treba da se posavetujete sa Vašim lekarom, zbog toga što kombinovana primena epoetina alfa sa interferonom i ribavirinom, u retkim slučajevima, dovodi do gubitka dejstva i razvoja stanja koje se zove čista aplazija crvenih krvnih zrnaca (PRCA), teškog oblika anemije. Primena leka Binocrit nije odobrena u terapiji anemije povezane sa hepatitisom C.

Ako imate hroničnu slabost (insuficijenciju) bubrega, a naročito ako ne reagujete na terapiju lekom Binocrit na odgovarajući način, Vaš lekar će proveriti Vašu dozu leka Binocrit, jer ponavljano povećanje doze leka Binocrit, ako ne reagujete na terapiju, može povećati rizik od pojave problema sa srcem ili krvnim sudovima i može povećati rizik od srčanog udara, moždanog udara i smrti.

Ako imate maligno oboljenje, morate znati da primena leka Binocrit može biti povezana sa kraćim preživljavanjem i većom stopom smrtnosti kod pacijenata sa malignim oboljenjem glave i vrata, metastatskim malignim oboljenjem dojke koji primaju hemioterapiju.

Budite posebno oprezni sa drugim lekovima koji stimuliraju stvaranje crvenih krvnih zrnaca:

Lek Binocrit pripada grupi lekova koji stimuliraju stvaranje crvenih krvnih zrnaca, kao što to čini ljudski protein eritropoetin. Lekar ili medicinska sestra će uvek tačno zabeležiti koji lek primenjujete. Ako za vreme terapije dobijete neki drugi lek iz ove grupe koji nije lek Binocrit, razgovarajte o tome sa svojim lekarom ili farmaceutom pre nego što ga primenite.

Budite posebno oprezni pri primeni leka Binocrit:

Prijavljene su ozbiljne reakcije na koži, uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, koje su povezane sa terapijom epoetinom.

U početku, *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksična epidermalna nekroliza se mogu pojaviti u obliku crvenkastih tačaka ili u obliku okruglih mrlja, često sa centralnim plikovima na trupu. Takođe, mogu se pojaviti čirevi u ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima (crvene i otečene oči).

Ovim ozbiljnim osipima na koži prethodi povišena telesna temperatura i/ili simptomi slični gripu. Ovi osipi mogu napredovati do široko rasprostranjenog ljuštenja kože i komplikacija opasnih po život.

U slučaju pojave ozbiljnog osipa ili nekih drugih od navedenih simptoma po koži, odmah prestanite sa primenom leka Binocrit i obratite se svom lekaru ili potražite medicinsku pomoć.

Drugi lekovi i lek Binocrit

Lek Binocrit obično ne reaguje sa drugim lekovima, ali obavestite Vašeg lekara ako uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove, uključujući i one koji se mogu nabaviti bez lekarskog recepta.

Ako uzimate lek koji se zove ciklosporin (primenjuje se npr. posle transplantacije bubrega), Vaš lekar može zatražiti analizu krvi da bi proverio vrednosti ciklosporina tokom primene leka Binocrit.

Suplementi gvožđa i ostali stimulansi krvi mogu da povećaju efektivnost leka Binocrit. Vaš lekar će odlučiti da li treba da uzimate ove lekove.

Ako je potrebno da idete u bolnicu, na kliniku ili kod porodičnog lekara, obavestite zdravstvene stručnjake da primete lek Binocrit. To može uticati na druge terapije ili rezultate analiza.

Trudnoća i dojenje

Veoma je važno da obavestite Vašeg lekara ako se nešto od dole navedenog odnosi na Vas. Možda ćete moći da primete ovaj lek, ali se prethodno posavetujte sa lekarom:

- **ako ste trudni** ili mislite da ste trudni
- **ako dojite**.

Lek Binocrit sadrži natrijum

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

3. Kako se primenjuje lek Binocrit

Uvek primenjujte ovaj lek tačno onako kako Vam je to objasnio Vaš lekar. Ukoliko niste sigurni, proverite sa Vašim lekarom.

Vaš lekar će uraditi analizu Vaše krvi i odlučiti da li Vam je potreban lek Binocrit.

Lek Binocrit se može primeniti kao injekcija:

- direktno u venu **ili** u cevčicu koja ulazi u venu (intravenska primena)
- **ili** ispod kože (supkutana primena)

Vaš lekar će odlučiti na koji način će se primeniti lek Binocrit. Uobičajeno je da će Vam injekciju dati lekar, medicinska sestra ili neko drugo medicinsko osoblje. Neke osobe, u zavisnosti zbog čega dobijaju terapiju lekom Binocrit, mogu kasnije naučiti kako da sami sebi daju injekciju ispod kože: videti *Uputstvo za samostalnu primenu injekcije leka Binocrit*, na kraju ovog Uputstva.

Lek Binocrit se ne sme koristiti:

- nakon isteka roka upotrebe navedenog na unutrašnjem ili spoljašnjem pakovanju
- ako znate ili mislite da je lek možda slučajno bio zamrznut ili
- ako je frižider u kojem je čuvan lek bio u kvaru.

Doza leka Binocrit koju dobijate određena je na osnovu Vaše telesne mase (izražene u kilogramima). Uzrok Vaše anemije je takođe faktor koji doprinosi odluci Vašeg lekara o odgovarajućoj dozi za Vas.

Vaš lekar će redovno pratiti Vaš krvni pritisak tokom primene leka Binocrit.

Osobe sa oboljenjem bubrega

- Vaš lekar će održavati vrednosti Vašeg hemoglobina između 10 g/dL i 12 g/dl, obzirom da visoke vrednosti hemoglobina mogu povećati rizik od pojave zgrušavanja krvi i smrti.
- **Uobičajena početna doza** leka Binocrit za odrasle i decu je 50 i.j. (internacionalnih jedinica) po kilogramu (/kg) telesne mase, primenjeno tri puta nedeljno. Kod pacijenata na peritonealnoj dijalizi lek Binocrit se može primeniti dva puta nedeljno.
- Kod odraslih i dece lek Binocrit se primenjuje kao injekcija ili u venu (intravenski) ili u cevčicu koja ide u venu. Kada ovi načini primene (putem vene ili cevčice) nisu dostupni, Vaš lekar može odlučiti da se lek Binocrit primenjuje ispod kože (supkutano). Ovo se odnosi na pacijente na dijalizi i pacijente koji još uvek nisu na dijalizi.
- Vaš lekar će tražiti redovne analize krvi da bi video kako Vaša anemija reaguje na terapiju i može prilagoditi dozu, obično ne češće od na svake 4 nedelje.
- Jednom kada je Vaša anemija korigovana, Vaš lekar će nastaviti da redovno proverava Vašu krvnu sliku. Dodatno Vam može prilagoditi dozu i učestalost primene leka Binocrit, kako bi se održao odgovor na terapiju. Vaš lekar će primeniti najmanju efektivnu dozu za kontrolu simptoma anemije.
- Ako ne budete reagovali na terapiju lekom Binocrit na odgovarajući način, Vaš lekar će proveriti Vašu dozu i obavestiti Vas ako je potrebno da se doza leka Binocrit promeni.
- Ako ste na dužem intervalu doziranja (dužem od jednom nedeljno) leka Binocrit, možda nećete moći da održavate odgovarajuće vrednosti hemoglobina i možda će Vam biti potrebno povećanje doze ili učestalosti primene leka Binocrit.
- Možda ćete dobijati suplemente gvožđa pre i tokom terapije lekom Binocrit kako bi dejstvo leka bilo efektivnije.
- Ako ste na terapiji dijalizom kada započnete sa terapijom lekom Binocrit, možda će biti potrebno prilagoditi režim dijalize. O ovome će odlučiti Vaš lekar.

Odrasli koji primaju hemioterapiju

- Vaš lekar može započeti terapiju lekom Binocrit ako je vrednost Vašeg hemoglobina 10 g/dL ili manja.
- Vaš lekar će održavati vrednosti Vašeg hemoglobina između 10 g/dL i 12 g/dL s obzirom da visoke vrednosti hemoglobina povećavaju rizik od zgrušavanja krvi i smrti.
- Početna doza je 150 i.j. po kilogramu telesne mase tri puta nedeljno **ili** 450 i.j. po kilogramu telesne mase, jednom nedeljno.
- Lek Binocrit se primenjuje kao injekcija ispod kože.
- Vaš lekar će zatražiti analizu Vaše krvi i može prilagoditi dozu, u zavisnosti od toga kako Vaša anemija reaguje na terapiju lekom Binocrit.
- Možda ćete dobijati suplemente gvožđa pre i tokom terapije lekom Binocrit kako bi dejstvo leka bilo efektivnije.
- Uobičajeno je da se sa terapijom lekom Binocrit nastavi i jedan mesec nakon završetka hemioterapije.

Odrasli koji doniraju sopstvenu krv

- **Uobičajena doza** je 600 i.j. po kilogramu telesne mase, dva puta nedeljno.
- Lek Binocrit se daje kao injekcija u venu, odmah nakon što ste donirali krv tokom 3 nedelje pre hirurške intervencije.
- Možda ćete dobijati suplemente gvožđa pre i tokom terapije lekom Binocrit kako bi dejstvo leka bilo efektivnije.

Odrasli kod kojih se planira velika ortopedska hirurška intervencija

- **Preporučena doza** je 600 i.j. po kilogramu telesne mase, jednom nedeljno.
- Lek Binocrit se primenjuje kao injekcija ispod kože tokom tri nedelje pre, kao i na dan hirurške intervencije.
- Ako je iz medicinskih razloga potrebno da se skрати vreme do hirurške intervencije, dobijaćete dnevnu dozu od 300 i.j./kg do 10 dana pre hirurške intervencije, na dan hirurške intervencije i tokom 4 dana neposredno nakon hirurške intervencije.
- Ako analize krvi pokazuju da su vrednosti hemoglobina suviše visoke pre hirurške intervencije, terapija će biti prekinuta.
- Možda ćete dobijati suplemente gvožđa pre i tokom terapije lekom Binocrit kako bi dejstvo leka bilo efektivnije.

Uputstvo za primenu injekcije leka Binocrit ispod kože

Na početku terapije lek Binocrit će Vam obično dati lekar ili medicinska sestra. Kasnije Vaš lekar može predložiti da Vi ili Vaš negovatelj naučite kako sami da dajete injekciju leka Binocrit ispod kože (supkutano).

- **Nemojte pokušavati da sami sebi dajete injekciju ovog leka osim ako Vas lekar ili medicinska sestra nisu obučili za to.**
- **Uvek primenjujte lek Binocrit tačno onako kako su Vam to objasnili Vaš lekar ili medicinska sestra.**
- **Ubrizgajte samo onu količinu rastvora koju su Vam rekli Vaš lekar ili medicinska sestra.**
- **Primenite lek Binocrit samo ako je čuvan pod odgovarajućim uslovima-videti odeljak 5, *Kako čuvati lek Binocrit.***
- **Pre primene, ostavite špric sa lekom Binocrit izvan frižidera dok ne dostigne sobnu temperaturu. Za ovo je obično potrebno 15 do 30 minuta. Primenite špric u roku od 3 dana nakon vađenja iz frižidera.**

Primenite samo jednu dozu leka Binocrit iz jednog šprica.

Ako se lek Binocrit primenjuje ispod kože (supkutano), količina leka koja se ubrizgava na jednom mestu obično nije veća od 1 mL u jednoj injekciji.

Lek Binocrit se primenjuje sam i ne sme se mešati sa drugim rastvorima za injekciju.

Nemojte mućkati špric sa lekom Binocrit. Produženo snažno mućkanje može oštetiti lek. Ako je špric sa ovim lekom snažno mućkan, nemojte ga primenjivati.

Uputstvo za samostalnu primenu ovog leka, nalazi se na kraju ovog Uputstva.

Ako ste primenili više leka Binocrit nego što treba

Ako mislite da ste primenili više leka Binocrit nego što treba, obratite se odmah Vašem lekaru ili medicinskoj sestri. Malo je verovatna pojava neželjenih dejstava od predoziranja lekom Binocrit.

Ako ste zaboravili da primenite lek Binocrit

Primenite sledeću injekciju čim se setite. Ako je već dan kada primete narednu injekciju, zaboravite na propuštenu dozu i nastavite sa primenom leka prema utvrdenom rasporedu. Ne uzimajte duplu dozu da bi nadoknadili propuštenu dozu.

Ako imate dodatnih pitanja o primeni ovog leka, obratite se svom lekaru, medicinskoj sestri ili farmaceutu.

4. Moguća neželjena dejstva

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

Odmah obavestite Vašeg lekara ili medicinsku sestru ako primetite bilo koje od dole navedenih neželjenih dejstava.

Veoma česta neželjena dejstva

Mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji primaju lek Binocrit:

- **proliv**
- **osećaj mučnine**
- **povraćanje**
- **povišena telesna temperatura**
- **kongestija disajnih puteva**, kao što je zapašenost nosa i bol u grlu, prijavljena je kod pacijenata sa oboljenjem bubrega koji još nisu na dijalizi.

Česta neželjena dejstva

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

- **povišen krvni pritisak. Glavobolje**, naročito iznenadne, probojne glavobolje slične migreni, **osećaj zbuñjenosti ili epileptični napadi** mogu biti znaci naglog povišenja krvnog pritiska. Ovo zahteva hitnu terapiju. Povišen krvni pritisak može zahtevati terapiju nekim drugim lekovima (ili prilagođavanje lekova koje već uzimate u terapiji povišenog krvnog pritiska).
- **krvni ugrušci** (uključujući duboku vensku trombozu i emboliju) koji mogu zahtevati hitnu terapiju. Kao simptome možete imati **bol u grudima, nedostatak vazduha, bolne oteke i crvenilo, obično na nozi**.
- **kašalj**
- **osip po koži, što može biti posledica alergijske reakcije**
- **bolovi u kostima ili mišićima**
- **simptomi slični gripu**, kao što su glavobolja, tupi bolovi i probadanje u zglobovima, slabost, drhtavica, umor i ošamućenost. Ovi simptomi mogu biti učestaliji na početku terapije. Ako se kod Vas jave ovi simptomi tokom primene intravenske injekcije, sporija primena injekcije može pomoći da se ovi simptomi ubuduće izbegnu.
- **crvenilo, pečenje i bol na mestu primene injekcije**
- **oticanje gležnjeva, stopala ili prstiju**.

Povremena neželjena dejstva

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

- **visoke vrednosti kalijuma u krvi** koje mogu uzrokovati poremećaj srčanog ritma (to je veoma česta neželjena reakcija kod pacijenata na dijalizi)
- **epileptični napadi**
- **zapašenost nosa ili disajnih puteva**

Veoma retka neželjena dejstava

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

- **simptomi čiste aplazije crvenih krvnih zrnaca (engl. PRCA)**
Čista aplazija crvenih krvnih zrnaca znači da koštana srž ne stvara dovoljno crvenih krvnih zrnaca. Čista aplazija crvenih krvnih zrnaca može dovesti do **iznenadne i teške anemije. Simptomi su:**
- **neobičajeni umor**
- **osećaj ošamućenosti**
- **nedostatak vazduha**

Čista aplazija crvenih krvnih zrnaca je veoma retko prijavljena, najčešće kod pacijenata sa oboljenjem bubrega, nakon više meseci ili godina terapije sa epoetinom alfa i drugim lekovima koji stimulišu stvaranje crvenih krvnih zrnaca.

- Može doći do porasta broja krvnih pločica (trombocita), koji normalno učestvuju u formiranju krvnih ugrušaka, naročito na početku terapije. Vaš lekar će to proveriti.

Ako ste na hemodijalizi:

- Može doći do stvaranja **ugruška krvi** (tromboza) u dijaliznom šantu. Verovatnije je da će se ovo desiti ako imate nizak krvni pritisak ili ako je došlo do komplikacije fistule.
- **Ugrušak krvi** se takođe može stvoriti u hemodijaliznom sistemu. Vaš lekar može odlučiti da poveća dozu heparina tokom dijalize.

Prijavljene su ozbiljne reakcije na koži, povezane sa terapijom epoetinom, uključujući *Stevens-Johnson-ov* sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu. Mogu se pojaviti u obliku crvenkastih tačaka ili u obliku okruglih mrlja, često sa centralnim plikovima na trupu, ljuštenjem kože, ulkusima u ustima, grlu, nosu, genitalijama i očima i mogu im prethoditi povišena telesna temperatura i simptomi slični gripu. U slučaju pojave ovih simptoma, odmah prestanite sa primenom leka Binocrit i obratite se svom lekaru i potražite medicinsku pomoć. Vidite takođe odeljak 2.

Odmah obavestite svog lekara ili medicinsku sestru ako primetite bilo koje od ovih neželjenih dejstava ili ako primetite bilo koje drugo dejstvo dok ste na terapiji lekom Binocrit.

Ukoliko neko neželjeno dejstvo postane ozbiljno ili primetite neko neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu, molimo Vas da o tome obavestite svog lekara, medicinsku sestru ili farmaceuta.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

5. Kako čuvati lek Binocrit

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

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

Čuvati i transportovati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).

Ne zamrzavati. Napunjeni injekcioni špric se ne sme protresati.

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Kada se jednom izvadi iz frižidera, lek Binocrit se može čuvati na sobnoj temperaturi (do 25°C) najduže 3 dana. Nakon što ste jednom izvadili napunjeni injekcioni špric iz frižidera i nakon što je postigao sobnu temperaturu (do 25°C), mora se ili primeniti u roku od 3 dana ili odbaciti.

Ne smete koristiti ovaj lek ako primetite:

- da je rastvor obojen ili ima vidljivih čestica u njemu,
- da je oštećena zaštitna folija,
- da je rastvor slučajno bio zamrznut,
- da je došlo do kvara frižidera.

Napunjeni injekcioni špric je spreman za upotrebu. Napunjeni injekcioni špric se ne sme protresati. Injekcioni špric ima utisnute graduisane prstenove da bi se omogućila primena samo jednog dela leka, ako je potrebno. Svaki graduisani prsten odgovara zapremini od 0,1 mL. Primenite samo jednu dozu leka Binocrit iz svakog injekcionog šprica, uklanjajući višak rastvora pre primene injekcije.

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

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Binocrit

- Aktivna supstanca je epoetin alfa.

Binocrit, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 2000 i.j./1 mL:

1 mL rastvora sadrži 2000 i.j. epoetina alfa* što odgovara 16,8 mikrograma/mL.

Jedan napunjeni injekcioni špric od 1 mL sadrži 2000 internacionalnih jedinica (i.j.) što odgovara 16,8 mikrograma epoetina alfa*.

Binocrit, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 3000 i.j./0,3 mL:

1 mL rastvora sadrži 10000 i.j. epoetina alfa* što odgovara 84,0 mikrograma/mL.

Jedan napunjeni injekcioni špric od 0,3 mL sadrži 3000 internacionalnih jedinica (i.j.) što odgovara 25,2 mikrograma epoetina alfa*.

Binocrit, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 4000 i.j./0,4 mL:

1 mL rastvora sadrži 10000 i.j. epoetina alfa* što odgovara 84,0 mikrograma/mL.

Jedan napunjeni injekcioni špric od 0,4 mL sadrži 4000 internacionalnih jedinica (i.j.) što odgovara 33,6 mikrograma epoetina alfa*.

Binocrit, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 20000 i.j./0,5 mL:

1 mL rastvora sadrži 40000 i.j. epoetina alfa* što odgovara 336 mikrograma/mL.

Jedan napunjeni injekcioni špric od 0,5 mL sadrži 20000 internacionalnih jedinica (i.j.) što odgovara 168 mikrograma epoetina alfa*.

Binocrit, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 30000 i.j./0,75 mL:

1 mL rastvora sadrži 40000 i.j. epoetina alfa* što odgovara 336 mikrograma/mL.

Jedan napunjeni injekcioni špric od 0,75 mL sadrži 30000 internacionalnih jedinica (i.j.) što odgovara 252 mikrograma epoetina alfa*.

Binocrit, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 40000 i.j./1 mL:

1 mL rastvora sadrži 40000 i.j. epoetina alfa* što odgovara 336 mikrograma/mL.

Jedan napunjeni injekcioni špric od 1 mL sadrži 40000 internacionalnih jedinica (i.j.) što odgovara 336 mikrograma epoetina alfa*.

*proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNK na ćelijama ovarijuma kineskog hrčka (CHO).

- Pomoćne supstance su: natrijum-dihidrogenfosfat, dihidrat; dinatrijum-hidrogenfosfat, dihidrat; natrijum-hlorid; glicin; polisorbit 80; hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH); natrijum-hidroksid (za podešavanje pH) i voda za injekciju.

Kako izgleda lek Binocrit i sadržaj pakovanja

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Bistar, bezbojan rastvor.

Binocrit, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 2000 i.j./1 mL:

Unutrašnje pakovanje je napunjeni injekcioni špric (staklo tip I) sa klipom (gumeni zatvarač obmotan teflonom), u blisteru, sa ili bez zaštitnog mehanizma za iglu, koji sadrži 1 mL rastvora za injekciju. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 6 napunjenih injekcionih špriceva od po 1 mL i Uputstvo za lek.

Binocrit, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 3000 i.j./0,3 mL:

Unutrašnje pakovanje je napunjeni injekcioni špric (staklo tip I) sa klipom (gumeni zatvarač obmotan teflonom), u blisteru, sa ili bez zaštitnog mehanizma za iglu, koji sadrži 0,3 mL rastvora za injekciju. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 6 napunjenih injekcionih špriceva od po 0,3 mL i Uputstvo za lek.

Binocrit, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 4000 i.j./0,4 mL:

Unutrašnje pakovanje je napunjeni injekcioni špric (staklo tip I) sa klipom (gumeni zatvarač obmotan teflonom), u blisteru, sa ili bez zaštitnog mehanizma za iglu, koji sadrži 0,4 mL rastvora za injekciju. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 6 napunjenih injekcionih špriceva od po 0,4 mL i Uputstvo za lek.

Binocrit, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 20000 i.j./0,5 mL:

Unutrašnje pakovanje je napunjeni injekcioni špric (staklo tip I) sa klipom (gumeni zatvarač obmotan teflonom), u blisteru, sa ili bez zaštitnog mehanizma za iglu, koji sadrži 0,5 mL rastvora za injekciju. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 napunjeni injekcioni špric od 0,5 mL i Uputstvo za lek.

Binocrit, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 30000 i.j./0,75 mL:

Unutrašnje pakovanje je napunjeni injekcioni špric (staklo tip I) sa klipom (gumeni zatvarač obmotan teflonom), u blisteru, sa ili bez zaštitnog mehanizma za iglu, koji sadrži 0,75 mL rastvora za injekciju. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 napunjeni injekcioni špric od 0,75 mL i Uputstvo za lek.

Binocrit, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 40000 i.j./1 mL:

Unutrašnje pakovanje je napunjeni injekcioni špric (staklo tip I) sa klipom (gumeni zatvarač obmotan teflonom), u blisteru, sa ili bez zaštitnog mehanizma za iglu, koji sadrži 1 mL rastvora za injekciju. Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 napunjeni injekcioni špric od 1 mL i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

PREDSTAVNIŠTVO SANDOZ PHARMACEUTICALS D.D. BEOGRAD
Kneginje Zorke 2, Beograd

Proizvođač:

SANDOZ GMBH
Biochemiestrasse 10, Langkampfen, Austrija

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Jul, 2018.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi; izuzetno, lek se može izdavati i uz Rp, u cilju nastavka terapije kod kuće, što mora biti naznačeno i overeno na poledini Rp.

Broj i datum dozvole:

Binocrit®, 6 x (2000 i.j./1 mL), rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu:
515-01-04438-17-001 od 23.07.2018.

Binocrit®, 6 x (3000 i.j./0,3 mL), rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu:
515-01-04439-17-001 od 23.07.2018.

Binocrit®, 6 x (4000 i.j./0,4 mL), rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu:
515-01-04440-17-001 od 23.07.2018.

Binocrit®, 1 x (20000 i.j./0,5 mL), rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu:
515-01-04442-17-001 od 23.07.2018.

Binocrit®, 1 x (30000 i.j./0,75 mL), rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu:
515-01-04443-17-001 od 23.07.2018.

Binocrit®, 1 x (40000 i.j./1 mL), rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu:
515-01-04445-17-001 od 23.07.2018.

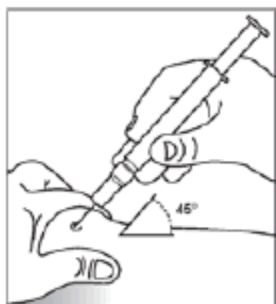
Uputstvo za samostalnu primenu injekcije leka Binocrit (samo za pacijente sa simptomatskom anemijom prouzrokovanom oboljenjem bubrega, za pacijente koji primaju hemioterapiju ili odrasle pacijente kod kojih je planirana ortopedska hirurška intervencija)

Ovaj odeljak sadrži informacije o tome kako da sami sebi date injekciju leka Binocrit. **Važno je da ne pokušavate da sami sebi date injekciju ovog leka, a da prethodno niste prošli posebno obuku od strane Vašeg lekara ili medicinske sestre.** Lek Binocrit je dostupan sa ili bez zaštitnog mehanizma za iglu, a Vama će lekar ili medicinska sestra objasniti kako se koristi. Ako niste sigurni kako samostalno da primenite injekciju ili imate bilo kakvih pitanja, molimo Vas da zatražite pomoć od lekara ili medicinske sestre.

1. Operite ruke.
2. Izvadite jedan špic iz pakovanja i skinite zaštitni poklopac sa injekcione igle. Injekcioni špricevi imaju utisnute graduisane prstenove da bi se omogućila, po potrebi, primena samo jednog dela leka. Svaki graduisani prsten odgovara količini od 0,1 mL. Ako je potrebno da primenite deo sadržaja šprica, uklonite neželjenu količinu rastvora pre primene injekcije.
3. Očistite kožu na mestu primene injekcije pomoću vate natopljene alkoholom.
4. Napravite nabor kože tako što ćete stisnuti kožu između palca i kažiprsta.
5. Uvedite injekcionu iglu u kožni nabor, brzim i sigurnim pokretom. Ubrizgajte rastvor leka Binocrit kako Vam je lekar objasnio. Posavetujte se sa Vašim lekarom ili farmaceutom ako imate neke nedoumice.

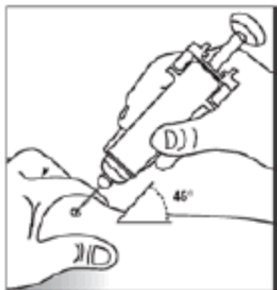
Napunjeni injekcioni špic bez zaštitnog mehanizma za iglu

6. Držeći i dalje nabor kože između prstiju, potisnite klip polako i ujednačeno.
7. Nakon ubrizgavanja rastvora, izvucite iglu i pustite kožu. Pritisnite mesto primene injekcije suvom, sterilnom gazom.
8. Bacite neiskorišćeni lek ili otpadni materijal. Koristite samo jedan špic za jednu primenu leka.



Napunjeni injekcioni špric sa zaštitnim mehanizmom za iglu

6. Držeći i dalje nabor kože između prstiju, potisnite klip polako i ujednačeno sve dok ne primenite celokupnu dozu leka i klip se više ne može potisnuti. Nemojte prestajati da potiskujete klip!
7. Nakon ubrizgavanja rastvora, izvucite iglu potiskujući klip sve vreme, a zatim pustite kožu. Pritisnite mesto primene injekcije suvom, sterilnom gazom.
8. Pustite klip. Zaštitni mehanizam za iglu će brzo prekriti iglu.
9. Bacite neiskorišćeni lek ili otpadni materijal. Koristite samo jedan špric za jednu primenu leka.



SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Lek Binocrit je indikovano u terapiji simptomatske anemije povezane sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom:

- kod odraslih i dece uzrasta od 1 do 18 godina na hemodijalizi i kod odraslih pacijenata na peritonealnoj dijalizi (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).
- kod odraslih sa bubrežnom insuficijencijom koji još uvek nisu na dijalizi u terapiji teške anemije renalnog porekla udružene sa kliničkim simptomima kod pacijenata (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

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

Lek Binocrit je indikovano kod odraslih u predonacijskom programu u cilju povećanja količine autologne krvi. Terapiju treba primenjivati samo kod pacijenata sa umerenom anemijom (koncentracija hemoglobina (Hb) u rasponu između 10 g/dL i 13 g/dL (6,2-8,1 mmol/L), bez deficita gvožđa), ako nisu dostupne ili su nedovoljne procedure za čuvanje krvi, kada je za planirani veliki elektivni hirurški zahvat potreban veliki volumen krvi (4 ili više jedinica krvi za žene ili 5 ili više jedinica za muškarce).

Lek Binocrit je indikovano kod odraslih pacijenata koji nemaju deficit gvožđa pre velikog elektivnog ortopedskog hirurškog zahvata, za koje se smatra da imaju visok rizik od komplikacija transfuzije, radi smanjenja izlaganja transfuzijama alogene krvi. Primenu treba ograničiti na pacijente sa umerenom anemijom (npr. koncentracije hemoglobina u rasponu između 10 g/dL i 13 g/dL ili 6,2-8,1 mmol/L), kojima nije dostupan program autologne predonacije krvi i kod kojih je očekivan umeren gubitak krvi (900 do 1800 mL).

Doziranje i način primene

Terapija lekom Binocrit mora biti započeta pod nadzorom lekara sa iskustvom u lečenju pacijenata u gore navedenim indikacijama.

Doziranje

Potrebno je razmotriti sve druge uzroke anemije (nedostatak gvožđa, folata ili vitamina B₁₂, trovanje aluminijumom, infekcija ili inflamacija, gubitak krvi, hemoliza i fibroza koštane srži bilo kog porekla) i lečiti ih pre početka terapije epoetinom alfa i pre donošenja odluke o povećanju doze. Kako bi se osigurao optimalan odgovor na epoetin alfa, treba osigurati odgovarajuće rezerve gvožđa i, ako je potrebno, uvesti suplemente gvožđa (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Terapija simptomatske anemije kod odraslih pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom

Simptomi i posledice anemije mogu se razlikovati u zavisnosti od starosti, pola i istovremeno prisutnih drugih oboljenja; neophodno je da lekar proceni klinički tok i stanje svakog pacijenta ponaosob.

Preporučeni željeni raspon koncentracije hemoglobina je između 10 g/dL i 12 g/dL (6,2 i 7,5 mmol/L). Lek Binocrit treba primenjivati u cilju povećanja koncentracije hemoglobina koje nije veće od 12 g/dL (7,5 mmol/L). Treba izbegavati povećanje koncentracije hemoglobina za više od 2 g/dL (1,25 mmol/L) tokom perioda od četiri nedelje. Ako se to desi, potrebno je prilagoditi dozu kako je objašnjeno.

Usled intraindividualne varijabilnosti kod pacijenata, povremeno se mogu uočiti individualne vrednosti hemoglobina koje su iznad ili ispod željenog raspona koncentracije hemoglobina. Variranje vrednosti hemoglobina treba regulisati prilagođavanjem doze, uzimajući u obzir da je cilj postići vrednosti hemoglobina koje su u opsegu od 10 g/dL (6,2 mmol/L) do 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Treba izbegavati održavanje vrednosti koncentracije hemoglobina veće od 12 g/dL (7,5 mmol/L). Ako se koncentracija hemoglobina povećava za više od 2 g/dL (1,25 mmol/L) za mesec dana, ili ako se koncentracija hemoglobina održava iznad 12 g/dL (7,5 mmol/L), dozu leka Binocrit treba smanjiti za 25%. Ako vrednosti hemoglobina premaše 13 g/dL (8,1 mmol/L), terapiju treba prekinuti dok vrednost hemoglobina ne padne ispod 12 g/dL (7,5 mmol/L), a zatim ponovo započeti terapiju lekom Binocrit u dozi koja je za 25% manja od predhodno primenjene doze.

Pacijente treba pažljivo pratiti da bi se osigurala primena najmanje dozvoljene efektivne doze leka Binocrit koja omogućava odgovarajuću kontrolu anemije i simptoma anemije, uz istovremeno održavanje koncentracije hemoglobina ispod ili na 12 g/dL (7,45 mmol/L).

Potrebno je oprez prilikom povećanja doze leka Binocrit kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega. Kod pacijenata sa slabim odgovorom hemoglobina na lek Binocrit, potrebno je razmotriti druga moguća objašnjenja za slab odgovor (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i *Farmakodinamski podaci* u Sažetku karakteristika leka).

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

Odrasli pacijenti na hemodijalizi:

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

Faza korekcije

Početna doza je 50 i.j./kg, 3 puta nedeljno.

Ako je potrebno, doza se može povećati ili smanjiti za 25 i.j./kg (3 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 je između 75 i.j./kg i 300 i.j./kg.

Potrebno je izvršiti odgovarajuće prilagođavanje doze u cilju održavanja vrednosti hemoglobina u željenom rasponu koncentracije između 10 g/dL i 12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L).

Kod pacijenata kod kojih je početna vrednost hemoglobina veoma niska (<6 g/dL ili < 3,75 mmol/L) mogu biti potrebne više doze održavanja nego kod onih pacijenata kod kojih je inicijalna anemija manje teška (>8 g/dL ili >5 mmol/L).

Odrasli pacijenti sa bubrežnom insuficijencijom koji još uvek nisu na dijalizi:

Kad intravenski put primene nije dostupan, lek Binocrit se može primeniti supkutano.

Faza korekcije

Početna doza je 50 i.j./kg, 3 puta nedeljno, nakon koje, ako je potrebno, sledi postepeno povećanje doze za po 25 i.j./kg (3 puta nedeljno), do postizanja željenog cilja (ovo treba učiniti u razmacima od najmanje 4 nedelje).

Faza održavanja

Tokom faze održavanja, lek Binocrit se može primenjivati ili 3 puta nedeljno, a u slučaju supkutane primene jednom nedeljno ili jednom svake dve nedelje.

Potrebno je prilagoditi dozu, kao i intervale doziranja na odgovarajući način u cilju održavanja vrednosti hemoglobina u željenim vrednostima: hemoglobin 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 maksimalno 20000 i.j.) jednom nedeljno ili 480 i.j./kg (do maksimalno 40000 i.j.) jednom svake dve nedelje.

Odrasli pacijenti na peritonealnoj dijalizi

Kada intravenski put primene nije dostupan, lek Binocrit se može primeniti supkutano.

Faza korekcije

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

Faza održavanja

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

Potrebno je prilagoditi dozu na odgovarajući način u cilju održavanja vrednosti hemoglobina u željenom rasponu koncentracija između 10 g/dL i 12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L).

Terapija kod odraslih pacijenata sa anemijom indukovanom hemioterapijom

Simptomi i posledice anemije mogu se razlikovati u zavisnosti od starosti, pola i težine oboljenja; neophodno je da lekar proceni klinički tok bolesti i stanje svakog pacijenta ponaosob.

Lek Binocrit treba primeniti kod pacijenata sa anemijom (npr. koncentracija hemoglobina \leq 10 g/dL (6,2 mmol/L)).

Početna doza je 150 i.j./kg, supkutano, 3 puta nedeljno.

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

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

Usled intraindividualnih varijabilnosti kod pacijenata, povremeno se mogu uočiti individualne koncentracije hemoglobina koje su iznad ili ispod željenog raspona koncentracije hemoglobina. Variranje vrednosti hemoglobina treba regulisati prilagođavanjem doze, uzimajući u obzir željeni raspon koncentracija hemoglobina između 10 g/dL (6,2 mmol/L) i 12 g/dL (7,5 mmol/L). Treba izbegavati održavanje vrednosti koncentracije hemoglobina iznad 12 g/dL (7,5 mmol/L); smernice za odgovarajuće prilagođavanje doze u slučaju kada koncentracije hemoglobina premaše 12 g/dL (7,5 mmol/L) su navedene u nastavku.

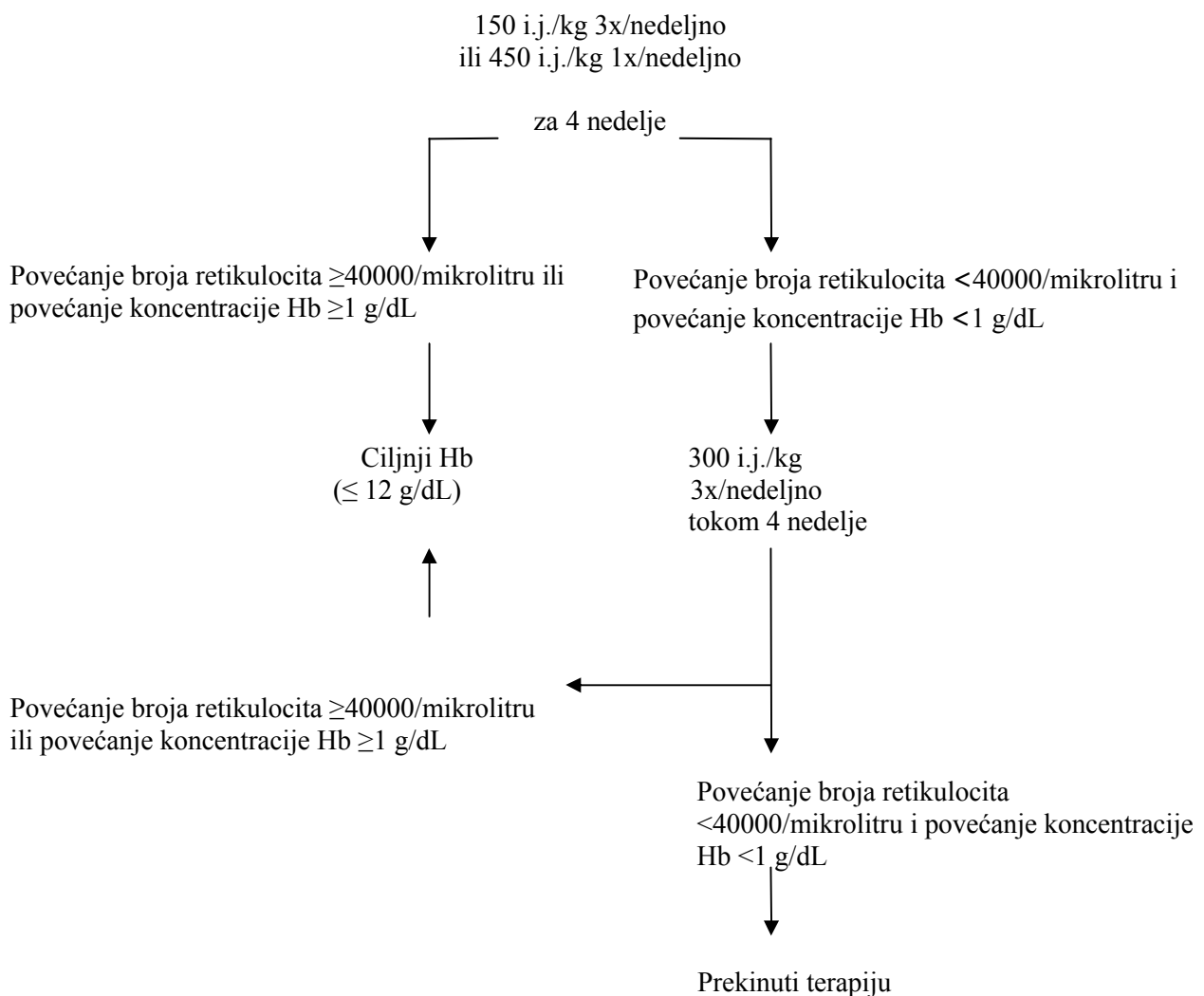
- Ako se koncentracija hemoglobina povećala za najmanje 1 g/dL ($>0,62$ mmol/L) ili ako se broj retikulocita povećao za ≥ 40000 ćelija/mikrolitru iznad početne vrednosti, nakon 4 nedelje terapije, dozu treba zadržati na 150 i.j./kg, 3 puta nedeljno ili 450 i.j./kg, jednom nedeljno.
- Ako je koncentracija hemoglobina povećana za <1 g/dL ($<0,62$ mmol/L) i broj retikulocita povećan za <40000 ćelija/mikrolitru iznad početne vrednosti, povećati dozu na 300 i.j./kg, 3 puta nedeljno. Ako se nakon dodatne 4 nedelje terapije dozom od 300 i.j./kg, 3 puta nedeljno, koncentracija hemoglobina povećala za ≥ 1 g/dL ($\geq 0,62$ mmol/L) ili se broj retikulocita povećao za ≥ 40000 ćelija/mikrolitru, dozu treba zadržati na 300 i.j./kg, 3 puta nedeljno.
- Ako se koncentracija hemoglobina povećala za <1 g/dL ($<0,62$ mmol/L) i broj retikulocita povećao za <40000 ćelija/mikrolitru iznad početne vrednosti, najverovatnije neće biti odgovora i terapiju treba prekinuti.

Prilagođavanje doze radi održavanja koncentracije hemoglobina između 10 g/dl i 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l)

Ako se koncentracija hemoglobina poveća za više od 2 g/dL (1,25 mmol/L) za mesec dana, ili ako koncentracija hemoglobina premaši 12 g/dL (7,5 mmol/L), dozu leka Binocrit treba smanjiti za oko 25 do 50%.

Ako koncentracija hemoglobina premaši 13 g/dL (8,1 mmol/L), prekinuti terapiju dok vrednost ne padne ispod 12 g/dL (7,5 mmol/L) i zatim ponovo uvesti terapiju lekom Binocrit u dozi koja je za 25% manja od prethodne doze.

Preporučeni režim doziranja je opisan u sledećem dijagramu:



Pacijente treba pažljivo pratiti da bi se osigurala primena najniže odobrene doze leka za stimulaciju eritropoeze (engl. *erythropoiesis-stimulating agent*, ESA) koja omogućava odgovarajuću kontrolu simptoma anemije.

Terapiju epoetinom alfa treba nastaviti mesec dana nakon završetka hemioterapije.

Terapija kod odraslih hirurških pacijenata u programu autologne predonacije

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

Terapija kod odraslih pacijenata planiranih za veliki elektivni ortopedski hirurški zahvat

Preporučena doza leka Binocrit je 600 i.j./kg, koja se primenjuje supkutano, svake nedelje, tokom 3 nedelje (-21., -14. i -7. dan) pre hirurškog zahvata i na dan hirurškog zahvata (0.dan).

U situacijama kada je, iz medicinskih razloga, neophodno skratiti vreme do hirurškog zahvata na manje od 3 nedelje, potrebno je supkutano primeniti dozu od 300 i.j./kg leka Binocrit, dnevno, tokom 10 uzastopnih dana pre hirurškog zahvata, na dan hirurškog zahvata i 4 dana neposredno nakon hirurškog zahvata.

Ako tokom preoperativnog perioda koncentracija hemoglobina dostigne vrednost od 15 g/dL (9,38 mmol/L) ili više, potrebno je prekinuti primenu leka Binocrit, a dodatne doze ne treba primenjivati.

Pedijatrijska populacija

Terapija simptomatske anemije kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega na hemodijalizi

Simptomi i posledice anemije mogu se razlikovati u zavisnosti od starosti, pola i istovremeno prisutnih drugih oboljenja; neophodno je da lekar proceni klinički tok bolesti i stanje svakog pacijenta ponaosob.

Kod pedijatrijskih pacijenata, preporučeni raspon koncentracije hemoglobina je između 9,5 g/dL i 11 g/dL (5,9 i 6,8 mmol/L). Lek Binocrit treba primenjivati kako bi se vrednosti hemoglobina povećale do najviše 11 g/dL (6,8 mmol/L). Porast vrednosti hemoglobina za više od 2 g/dL (1,25 mmol/L) tokom perioda od četiri nedelje treba izbegavati. Ako do njega dođe, potrebno je napraviti odgovarajuće prilagođavanje doze kako je navedeno.

Pacijente treba pažljivo pratiti kako bi se osigurala primena najniže odobrene doze leka Binocrit koja pruža odgovarajuću kontrolu anemije i simptoma anemije.

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

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

Faza korekcije

Početna doza je 50 i.j./kg, 3 puta nedeljno, intravenskim putem.

Ako je potrebno, doza se može povećati ili smanjiti za 25 i.j./kg (3 puta nedeljno) dok se ne postigne željeni raspon 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 u cilju održavanja vrednosti hemoglobina u željenom rasponu koncentracije između 9,5 g/L i 11 g/dL (5,9-6,8 mmol/L).

Generalno, deca telesne mase manje od 30 kg zahtevaju veće doze održavanja nego deca čija je telesna masa veća od 30 kg i odrasli.

Pedijatrijskim pacijentima, kod kojih je početna vrednost hemoglobina veoma niska (<6,8 g/dL ili < 4,25 mmol/L), mogu biti potrebne veće doze održavanja nego kod onih pacijenata čije su početne vrednosti hemoglobina više (>6,8 g/dL ili >4,25 mmol/L).

Terapija kod pedijatrijskih pacijenata sa anemijom indukovanom hemioterapijom

Bezbednost i efikasnost primene epoetina alfa kod pedijatrijskih pacijenata na hemioterapiji nisu ustanovljene (videti odeljak *Farmakodinamski podaci* u Sažetku karakteristika leka).

Terapija kod pedijatrijskih hirurških pacijenata u programu autologne predonacije

Bezbednost i efikasnost primene epoetina alfa kod pedijatrijskih pacijenata nisu ustanovljene. Nema podataka o primeni kod dece.

Terapija kod pedijatrijskih pacijenata planiranih za veliki elektivni ortopedski hirurški zahvat

Bezbednost i efikasnost primene epoetina alfa kod pedijatrijskih pacijenata nisu ustanovljene. Nema podataka o primeni kod dece.

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

Nije utvrđena bezbednost i efikasnost primene epoetina alfa kod anemičnih pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom pre započinjanja dijalize ili onih koji su na peritonealnoj dijalizi. Trenutno dostupni podaci o supkutanoj primeni epoetina alfa kod ove populacije su opisani u odeljku *Farmakodinamski podaci* u Sažetku karakteristika leka, ali se ne mogu dati preporuke o doziranju.

Način primene leka

Potreban je oprez pri rukovanju ili primeni ovog leka.

Pre primene, ostavite špic sa lekom Binocrit izvan frižidera dok ne dostigne sobnu temperaturu.

Za to je obično potrebno između 15 i 30 minuta.

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. Lek Binocrit je sterilan, bez konzervansa, namenjen samo za jednokratnu upotrebu. Primenite odgovarajuću količinu ovog leka.

Terapija simptomatske anemije kod odraslih pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega

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

U slučaju da intravenski put primene nije dostupan (pacijenti koji još uvek nisu na dijalizi i pacijenti na peritonealnoj dijalizi), lek Binocrit se može primeniti i kao supkutana injekcija.

Terapija kod odraslih pacijenata sa anemijom indukovanom hemioterapijom

Lek Binocrit treba primeniti kao supkutanu injekciju.

Terapija kod odraslih hirurških pacijenata u programu autologne predonacije

Lek Binocrit treba primeniti intravenskim putem.

Terapija kod odraslih pacijenata planiranih za velike elektivne ortopedske hirurške zahvate

Lek Binocrit treba primeniti kao supkutanu injekciju.

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

Kod pedijatrijskih pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom kod kojih je uobičajeno dostupan intravenski put primene (pacijenti na hemodijalizi), poželjno je primeniti lek Binocrit intravenskim putem.

Intravenska primena

Primenjivati tokom najmanje 1 do 5 minuta, u zavisnosti od ukupne doze. Kod pacijenata na hemodijalizi, bolus injekcija se može dati tokom postupka dijalize putem odgovarajućeg venskog porta na liniji za dijalizu.

Alternativno, injekcija se može dati na kraju postupka dijalize kroz iglu u fistuli, a zatim primeniti 10 mL izotoničnog rastvora natrijum-hlorida radi ispiranja cevi i osiguranja optimalnog ulaska leka u cirkulaciju (videti Doziranje, *Odrasli pacijenti na hemodijalizi*).

Kod pacijenata koji na terapiju reaguju pojavom simptoma sličnih gripu, bolje je sporije primeniti injekciju (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Nemojte primenjivati lek Binocrit kao intravensku infuziju ili zajedno sa rastvorom drugog leka (videti odeljak *Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom za dodatne informacije)*).

Supkutana primena

Generalno, ne sme se prekoračiti maksimalna zapremina od 1 mL na jednom mestu aplikacije. U slučaju veće zapremine, potrebno je injekciju primeniti na više različitih mesta.

Injekcije se primenjuju u butinu ili prednji abdominalni zid.

U situacijama u kojima lekar proceni da pacijent ili negovatelj mogu bezbedno i efikasno da primene lek Binocrit supkutano, potrebno ih je obučiti o pravilnom doziranju i primeni leka.

Uputstvo za samostalnu primenu leka Binocrit mogu se naći na kraju Uputstva za lek.

Kontraindikacije

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku *Lista pomoćnih supstanci*
- Pacijenti kod kojih se razvije čista aplazija crvenih krvnih zrnaca (engl. *pure red cell aplasia*, PRCA) nakon terapije bilo kojim eritropoetinom ne smeju primati lek Binocrit niti bilo koji drugi eritropoetin (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*)
- Nekompatibilna hipertenzija
- Sve kontraindikacije koje su povezane sa programima autologne predonacije krvi treba poštovati kod pacijenata koji primaju lek Binocrit.

Primena leka Binocrit kod pacijenata koji su planirani za velike elektivne ortopedске hirurške zahvate i ne učestvuju u programu autologne predonacije krvi je kontraindikovana ako imaju teško oboljenje koronarnih arterija, perifernih arterija, karotida ili cerebralno vaskularno oboljenje, uključujući i pacijente sa skorašnjim infarktom mikarda 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

Opšte napomene

Kod svih pacijenata koji primaju epoetin alfa, potrebno je pažljivo pratiti krvni pritisak i kontrolisati ga po potrebi. Epoetin alfa treba primenjivati sa oprezom u prisustvu nelečene, neadekvatno lečene ili loše kontrolisane hipertenzije. Može biti potrebno dodati ili pojačati antihipertenzivnu terapiju. Ako se krvni pritisak ne može kontrolisati, treba prekinuti terapiju epoetinom alfa.

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

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

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

Prijavljene su teške neželjene reakcije na koži, povezane sa terapijom epoetinom, uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, koje mogu biti životno ugrožavajuće ili fatalne. Teži slučajevi su zabeleženi kod primene dugodelujućih epoetina.

U trenutku propisivanja ovog leka, pacijentima treba objasniti znake i simptome i pažljivo pratiti da li imaju reakcije na koži. Ako se pojave znaci i simptomi koji ukazuju na ove reakcije, primenu leka Binocrit treba odmah obustaviti i razmotriti alternativnu terapiju.

U slučaju da se usled primene leka Binocrit kod pacijenta pojave teške reakcije na koži, kao što su *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksična epidermalna nekroliza, terapija lekom Binocrit se ni u jednom trenutku ne sme ponovo započeti kod tog pacijenta. Primećen je porast incidence trombotičkih vaskularnih događaja (engl. *thrombotic vascular events*, TVD) kod pacijenata koji primaju lekove koji stimulišu eritropoezu (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, moždano krvarenje i tranzitorne ishemijske napade).

Potrebno je pažljivo proceniti zabeleženi rizik od trombotičkih vaskularnih događaja u odnosu na koristi od primene terapije epoetinom alfa, naročito kod pacijenata sa već prisutnim faktorima rizika za TVD, uključujući gojaznost i TVD u anamnezi (npr. duboka venska tromboza, plućna embolija ili cerebralni vaskularni događaj).

Kod svih pacijenata je potrebno pažljivo pratiti vrednosti hemoglobina zbog potencijalno povećanog rizika od tromboembolijskih događaja i fatalnog ishoda, kada lečeni pacijenti imaju nivo hemoglobina iznad raspona koncentracije u indikaciji za primenu leka.

Tokom terapije epoetinom alfa može doći do umerenog dozno-zavisnog porasta broja trombocita u okviru normalnog opsega. Tokom nastavka terapije, dolazi do povlačenja ove pojave. Pored toga, prijavljena je trombocitemija iznad granica normalnog opsega. Preporučuje se redovno praćenje broja trombocita tokom prvih 8 nedelja terapije.

Potrebno je uzeti u obzir i sve ostale uzroke anemije (nedostatak gvožđa, folata ili vitamina B₁₂, trovanje aluminijumom, infekcija ili inflamacija, gubitak krvi, hemoliza i fibroza koštane srži bilo kog porekla) i lečiti ih pre početka terapije epoetinom alfa i pre donošenja odluke o povećanju doze. U većini slučajeva, vrednosti feritina u serumu se smanjuju simultano sa povećanjem vrednosti hematokrita. Kako bi se osigurao optimalan odgovor na epoetin alfa, treba osigurati odgovarajuće rezerve gvožđa i, ako je potrebno, uvesti suplemente gvožđa (videti odeljak *Doziranje i način primene*):

- 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 onkoloških pacijenata preporučuje se nadoknada gvožđa (elementarno gvožđe, 200 do 300 mg/dan oralno), ako je saturacija transferinom ispod 20%.
- kod pacijenta koji su u programu autologne predonacije, nadoknada gvožđa (elementarno gvožđe, 200 mg/dan oralno) treba da se primeni nekoliko nedelja pre početka autologne predonacije, kako bi se dostigle velike zalihe gvožđa pre početka i tokom 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 osigurale odgovarajuće zalihe gvožđa.

Veoma retko, uočen je nastanak ili pogoršanje porfirije kod pacijenata koji su bili na terapiji epoetinom alfa. Epoetin alfa treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa porfirijom.

U cilju poboljšanja praćenja lekova koji stimulišu eritropoezu (engl. *erythropoiesis-stimulating agent*, ESA), treba da u kartonu pacijenta jasno bude zabeležen (ili naveden) zaštićen naziv primenjenog ESA.

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

Čista aplazija crvenih krvnih zrnaca (PRCA)

Čista aplazija crvenih krvnih zrnaca (PRCA) posredovana antitelima prijavljena je nakon više meseci ili godina terapije supkutano primenjenog epoetina, uglavnom kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom. Slučajevi su takođe prijavljeni i kod pacijenata sa hepatitisom C koji su bili na terapiji interferonom ili ribavirinom, istovremeno sa lekovima za stimulaciju eritropoeze. Epoetin alfa nije odobren za terapiju anemije udružene sa hepatitisom C.

Kod pacijenata kod kojih se iznenadno javi nedostatak efikasnosti, definisan smanjenjem vrednosti hemoglobina (1 do 2 g/dL ili 0,62 do 1,25 mmol/L mesečno) sa povećanom potrebom za transfuzijama, potrebno je odrediti 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).

Kod paradoksalnog smanjenja vrednosti hemoglobina i razvoja teške anemije udružene sa malim brojem retikulocita treba odmah prekinuti terapiju epoetinom alfa i ispitivati postojanje anti-eritropoetinskih antitela. Potrebno je takođe razmotriti i ispitivanje koštane srži u cilju dijagnoze PRCA.

Ne sme se započinjati bila koja druga terapija ESA zbog rizika od ukrštenih reakcija.

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

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

Kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega brzina porasta vrednosti hemoglobina treba da bude približno 1 g/dL (0,62 mmol/L) mesečno i ne sme premašiti 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, održavane koncentracije hemoglobina ne smeju premašiti gornju granicu raspona koncentracije hemoglobina kao što je preporučeno u odeljku 4.2. U kliničkim ispitivanjima, uočen je povećan rizik od smrtnog ishoda i ozbiljnih kardiovaskularnih događaja kada su ESA primenjivani radi postizanja vrednosti hemoglobina koje su veće od 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Kontrolisane kliničke studije nisu pokazale koristan doprinos koji bi se mogao pripisati primeni epoetina u slučaju kada je koncentracija hemoglobina iznad nivoa neophodnog za kontrolu simptoma anemije i izbegavanja transfuzije krvi.

Potreban je oprez pri povećanju doze leka Binocrit kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega, obzirom da visoke kumulativne doze epoetina mogu biti povezane sa povećanim rizikom od smrtnosti, ozbiljnih kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih događaja. Kod pacijenata sa slabim odgovorom hemoglobina na epoetine, potrebno je razmotriti druga moguća objašnjenja za slab odgovor (videti odeljke *Doziranje i način primene* i *Farmakodinamski podaci* u Sažetku karakteristika leka).

Pacijente sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom kod kojih je epoetin alfa primenjivan supkutanim putem treba redovno pratiti zbog gubitka efikasnosti, koji je definisan kao odsustvo ili smanjenje odgovora na terapiju epoetinom alfa kod pacijenata koji su prethodno imali odgovor na ovu terapiju. Smanjenje efikasnosti se karakteriše neprekidnim smanjenjem vrednosti hemoglobina koji se održava uprkos povećanju doze epoetina alfa (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Neki pacijenti sa produženim intervalima doziranja (dužim od jednom nedeljno) epoetina alfa možda neće moći da održe odgovarajuće nivoe hemoglobina (videti odeljak *Farmakodinamski podaci* u Sažetku karakteristika leka), zbog čega može biti potrebno povećanje doze epoetina alfa. Potrebno je redovno pratiti vrednosti hemoglobina.

Kod pacijenata na hemodijalizi javila se tromboza šanta, posebno kod onih koji su skloni hipotenziji ili komplikacijama sa arteriovenskom fistulom (npr. stenoza, aneurizma, i dr.). Kod ovih pacijenata se preporučuje rana revizija šanta i profilaksa tromboze, na primer primenom acetilsalicilne kiseline.

U izolovanim slučajevima uočena je hiperkalemija, međutim uzrok nije utvrđen. Kod pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom moraju se pratiti vrednosti elektrolita u serumu. Ako se zabeleži da je vrednost kalijuma u serumu povišena ili da raste, onda uz odgovarajuću terapiju hiperkalemije treba razmotriti prekid terapije epoetinom alfa dok se ne koriguje hiperkalemija.

Kao posledica povećanja hematokrita, tokom terapije epoetinom alfa često je potrebno povećanje doze heparina za vreme hemodijalize. Ako heparinizacija nije optimalna, može doći do okluzije sistema za dijalizu.

Na osnovu do sada dostupnih podataka, korekcija anemije primenom epoetina alfa kod odraslih pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom koji još uvek nisu na dijalizi, ne ubrzava stepen progresije bubrežne insuficijencije.

Terapija kod pacijenata sa anemijom indukovanom hemioterapijom

Onkološkim pacijentima koji su na terapiji epoetinom alfa potrebno je redovno meriti vrednosti hemoglobina sve dok se ne postignu stabilne vrednosti, kao i povremeno nakon toga.

Epoetini su faktori rasta koji primarno stimulišu stvaranje eritrocita. Eritropoetinski receptori mogu se nalaziti na površini različitih tumorskih ćelija. Kao i kod svih faktora rasta, postoji bojazan da epoetini mogu stimulisati rast tumora.

Uloga ESA u progresiji tumora ili smanjenjem preživljavanju bez progresije bolesti se ne može isključiti.

U kontrolisanim kliničkim studijama, primena epoetina alfa i drugih ESA bila je povezana sa smanjenjem lokoregionalne kontrole tumora ili smanjenjem ukupnog preživljavanja:

- smanjenje lokoregionalne kontrole kod pacijenata sa uznapredovalim malignim tumorom glave i vrata koji su na radioterapiji, kada je epoetin primenjivan radi postizanja vrednosti koncentracije hemoglobina veće od 14 g/dL (8,7 mmol/L),
- skraćeno ukupno preživljavanje i povećanje smrtnosti uzrokovano progresijom bolesti tokom 4 meseca, kod pacijenata sa metastatskim malignim tumorima dojke koji su primali hemioterapiju, kada je epoetin primenjivan radi postizanja vrednosti koncentracije hemoglobina od 12-14 g/dL (7,5- 8,7 mmol/L),
- povećan rizik od smrti, kada je epoetin primenjivan radi postizanja vrednosti koncentracije hemoglobina od 12 g/dL (7,5 mmol/L) kod pacijenata sa aktivnom malignom bolešću koji nisu primali ni hemioterapiju niti radioterapiju. Kod ovih pacijenata nije indikovana primena lekova koji stimulišu eritropoezu (ESA),
- uočeno 9%-tno povećanje rizika od progresije bolesti ili smrti u grupi koja je dobijala epoetin alfa uz standardnu terapiju iz primarne analize i rizik povećan za 15% koji se statistički ne može isključiti kod pacijenata sa metastatskim malignim tumorom dojke koji primaju hemioterapiju, a kod kojih se epoetin alfa primenjuje da bi se postigao opseg koncentracije hemoglobina od 10 do 12 g/dL (6,2 do 7,5 mmol/L).

Na osnovu gore navedenog, u nekim kliničkim situacijama, transfuziji krvi treba dati prednost u lečenju anemije kod pacijenata sa malignim oboljenjem. Odluka o primeni terapije rekombinantnim eritropoetinima treba da se bazira na proceni odnosa korist-rizik kod svakog pacijenta ponaosob, a treba uzeti u obzir i specifični klinički kontekst. Faktore koje treba razmotriti u ovoj proceni uključuju vrstu i stadijum tumora; stepen anemije; očekivano trajanje života; okruženje u kojem se pacijent leči; i želje pacijenta (videti odeljak *Farmakodinamski podaci* u Sažetku karakteristika leka).

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 zahvate treba da dobijaju adekvatnu antitrombotičku profilaksu, s obzirom da se kod hirurških pacijenata mogu javiti trombotički i vaskularni događaji, naročito kod onih sa već postojećim kardiovaskularnim oboljenjem.

Pored toga, poseban oprez je neophodan kod pacijenata sa predispozicijom za razvoj duboke venske tromboze. Pored navedenog, kod pacijenata sa početnim vrednostima hemoglobina >13 g/dL ($>8,1$ mmol/L) ne može se isključiti mogućnost povezanosti terapije epoetinom alfa sa povećanim rizikom od postoperativnih trombotičkih/vaskularnih događaja. Zbog toga, epoetin alfa ne treba primenjivati kod pacijenata čije su početne vrednosti hemoglobina > 13 g/dL ($>8,1$ mmol/L).

Pomoćne supstance

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po jednom napunjenom injekcionom špricu, tj. suštinski je "bez natrijuma".

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

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

Budući da se ciklosporin vezuje za eritrocite postoji mogućnost pojave interakcije. Ako se epoetin alfa primenjuje istovremeno sa ciklosporinom, vrednosti ciklosporina u krvi treba pratiti i prilagođavati doze ciklosporina u zavisnosti od porasta hematokrita.

Ne postoje dokazi koji ukazuju na interakciju između epoetina alfa i faktora stimulacije granulocitne loze (G-CSF) ili faktora stimulacije granulocitno-makrofagne loze (GM-CSF), u odnosu na hematološku diferencijaciju ili proliferaciju 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 uticala na farmakokinetiku trastuzumaba.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primeni epoetina alfa kod trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost (videti odeljak *Pretklinički podaci o bezbednosti leka* u Sažetku karakteristika leka).

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. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti/suzdržati se od terapije epoetinom alfa uzimajući u obzir korist dojenja za dete i 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.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja uticaja na sposobnost upravljanja motornim vozilom ili rukovanja mašinama. Lek Binocrit nema ili ima zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama.

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Najčešće neželjeno dejstvo tokom terapije epoetinom alfa je dozno-zavisni porast krvnog pritiska ili pogoršanje postojeće hipertenzije. Potrebno je pratiti krvni pritisak, naročito na početku terapije (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Najčešća neželjena dejstva uočena 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 studijama sa produženim intervalom doziranja kod odraslih pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom koji još uvek nisu na dijalizi.

Uočena je povećana incidenca trombotičkih vaskularnih događaja (TVD) kod pacijenata koji su na terapiji lekovima za stimulaciju eritropoeze (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Od ukupno 3262 pacijenta u 23 randomizovane, dvostruko slepe, placebo ili standardnom terapijom kontrolisane studije, opšti bezbednosni profil epoetina alfa procenjen je kod 1992 pacijenta sa anemijom. Uključeno je 228 ispitanika sa hroničnom insuficijencijom bubrega koji su primali epoetin alfa u 4 studije hronične insuficijencije bubrega (2 studije sa ispitanicima pre dijalize [N=131 izloženih ispitanika sa hroničnom insuficijencijom bubrega] i 2 studije sa ispitanicima na dijalizi [N=97 izloženih ispitanika sa hroničnom insuficijencijom bubrega]); 1404 izložena ispitanika sa malignitetom u 16 studija anemije usled hemioterapije; 147 izloženih ispitanika u 2 studije doniranja autologne krvi i 213 izloženih ispitanika u 1 studiji u perioperativnom periodu. Neželjene reakcije koje je prijavilo $\geq 1\%$ ispitanika koji su primali epoetin alfa u navedenim studijama, prikazane su u tabeli ispod.

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

Klasa sistema organa	Učestalost					
	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>					Čista aplazija crvenih krvnih zrnaca (PRCA) posredovana antitelima na eritropoetin ^{1, 4} , Trombocitemija ¹	
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>			Hiperkalemija ²			
<i>Poremećaji imunskog sistema</i>						Anafilaktička reakcija ⁴ , Preosetljivost ⁴
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>		Glavobolja	Konvulzije			
<i>Vaskularni poremećaji</i>		Venska i arterijska tromboza ³ , Hipertenzija				Hipertenzivna kriza ⁴
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni i poremećaji</i>		Kašalj	Kongestija respiratornog trakta			
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Dijareja, mučnina, povraćanje					
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Osip				Angioneurotski edem ⁴ , Urtikarija ⁴
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>		Artralgija, bol u kostima, mialgija, bol u ekstremitetima				
<i>Kongenitalni, familijarni i genetski poremećaji</i>						Porfirija ⁴
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Pireksija	Drhtavica, oboljenje slično gripu, reakcija na mestu primene injekcije, periferni edem				Neefektivnost leka ⁴

¹ Zabeleženo iz iskustva nakon stavljanja leka u promet, a kategorija učestalosti je određena iz stopa spontanijh prijava

² Često kod ispitanika na dijalizi

³ Uključuje arterijske i venske događaje sa smrtnim ishodom i bez njega, kao što su duboka venska tromboza, plućna embolija, tromboza retinalne vene, arterijska tromboza (uključujući infarkt miokarda), cerebrovaskularni događaji (uključujući moždani udar i moždano krvarenje), tranzitorne ishemijske napade i trombozu arteriovenskog šanta (uključujući opremu za dijalizu) i trombozu kod aneurizme arteriovenskog šanta.

⁴ Opisano u daljem tekstu i/ili u odeljku *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*.

Opis odabranih neželjenih reakcija

Prijavljene su reakcije preosetljivosti, uključujući slučajeve osipa (uključujući urtkariju), anafilaktičke reakcije i angioneurotski edem (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Hipertenzivne krize sa encefalopatijom i epileptičnim napadima koje su zahtevale hitnu medicinsku pomoć i intenzivnu medicinsku negu, takođe su se javile tokom primene epoetina alfa kod pacijenata sa prethodno normalnim ili niskim krvnim pritiskom. Posebnu pažnju treba obratiti na iznenadne probadajuće glavobolje nalik migreni kao mogućem znaku upozorenja (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Čista aplazija crvene krvne loze posredovana antitelima zabeležena je veoma retko kod <1/10000 slučajeva po pacijent-godini nakon više meseci ili godina terapije epoetinom alfa (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Prijavljene su teške neželjene reakcije na koži, povezane sa terapijom epoetinom, uključujući *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu, koje mogu biti životno ugrožavajuće ili fatalne (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

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 zabeležene neželjene reakcije specifične za pedijatrijsku populaciju koje nisu navedene u tabeli iznad ili koje nisu u skladu 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) 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Preoziranje

Terapijska širina epoetina alfa je veoma velika. Preoziranje epoetinom alfa može izazvati dejstva koja su nastavak farmakoloških dejstava hormona. Ako se jave izrazito visoke vrednosti hemoglobina može se izvršiti flebotomija. Ako je potrebno, treba pružiti i dodatne potporne mere.

Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-dihidrogenfosfat, dihidrat;

Dinatrijum-hidrogenfosfat, dihidrat;

Natrijum-hlorid;
Glicin;
Polisorbat 80;
Hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH);
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH);
Voda za injekciju.

Inkompatibilnost

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

Rok upotrebe

2 godine.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati i transportovati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Za ambulantnu upotrebu, 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.

Priroda i sadržaj pakovanja

Binocrit, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 2000 i.j./1 mL:

Unutrašnje pakovanje je napunjeni injekcioni špric (staklo tip I) sa klipom (gumeni zatvarač obmotan teflonom), u blisteru, sa ili bez zaštitnog mehanizma za iglu, koji sadrži 1 mL rastvora za injekciju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 6 napunjenih injekcionih špriceva od po 1 mL i Uputstvo za lek.

Binocrit, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 3000 i.j./0,3 mL:

Unutrašnje pakovanje je napunjeni injekcioni špric (staklo tip I) sa klipom (gumeni zatvarač obmotan teflonom), u blisteru, sa ili bez zaštitnog mehanizma za iglu, koji sadrži 0,3 mL rastvora za injekciju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 6 napunjenih injekcionih špriceva od po 0,3 mL i Uputstvo za lek.

Binocrit, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 4000 i.j./0,4 mL:

Unutrašnje pakovanje je napunjeni injekcioni špric (staklo tip I) sa klipom (gumeni zatvarač obmotan teflonom), u blisteru, sa ili bez zaštitnog mehanizma za iglu, koji sadrži 0,4 mL rastvora za injekciju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 6 napunjenih injekcionih špriceva od po 0,4 mL i Uputstvo za lek.

Binocrit, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 20000 i.j./0,5 mL:

Unutrašnje pakovanje je napunjeni injekcioni špric (staklo tip I) sa klipom (gumeni zatvarač obmotan teflonom), u blisteru, sa ili bez zaštitnog mehanizma za iglu, koji sadrži 0,5 mL rastvora za injekciju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 napunjeni injekcioni špric od 0,5 mL i Uputstvo za lek.

Binocrit, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 30000 i.j./0,75 mL:

Unutrašnje pakovanje je napunjeni injekcioni špric (staklo tip I) sa klipom (gumeni zatvarač obmotan teflonom), u blisteru, sa ili bez zaštitnog mehanizma za iglu, koji sadrži 0,75 mL rastvora za injekciju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 napunjeni injekcioni špric od 0,75 mL i Uputstvo za lek.

Binocrit, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 40000 i.j./1 mL:

Unutrašnje pakovanje je napunjeni injekcioni špric (staklo tip I) sa klipom (gumeni zatvarač obmotan teflonom), u blisteru, sa ili bez zaštitnog mehanizma za iglu, koji sadrži 1 mL rastvora za injekciju.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija koja sadrži 1 napunjeni injekcioni špric od 1 mL i Uputstvo za lek.

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

Lek Binocrit se ne sme primeniti i mora se odbaciti:

- ako je rastvor obojen ili ima vidljivih čestica u njemu,
- ako je oštećena zaštitna folija,
- ako je, ili mislite da je, rastvor slučajno bio zamrznut, ili
- ako je došlo do kvara frižidera.

Napunjeni injekcioni špric je spreman za upotrebu (videti odeljak *Doziranje i način primene*). Napunjeni injekcioni špric se ne sme protresati. Injekcioni špric ima utisnute graduisane prstenove da bi se omogućila parcijalna primena leka, ako je potrebno. Svaki graduisani prsten odgovara zapremini od 0,1 mL. Jedan napunjeni injekcioni špric je namenjen samo za jednokratnu upotrebu. Primenite samo jednu dozu leka Binocrit iz svakog injekcionog šprica, uklanjajući višak rastvora pre primene injekcije.

Primena napunjenog injekcionog šprica sa zaštitnim mehanizmom za iglu

Zaštitni poklopac za iglu pokriva iglu nakon primene injekcije, kako bi se sprečile povrede izazvane ubodom igle. To ne utiče na normalno rukovanje špricem. Potiskujte klip polako i ujednačeno sve dok ne primenite celokupnu dozu leka i klip se više ne može pritiskati. Zadržavajući pritisak na klip, izvucite iglu iz kože pacijenta. Zaštitni poklopac će prekriti iglu kada otpustite klip.

Primena napunjenog injekcionog šprica bez zaštitnog mehanizma za iglu

Primenite dozu prema standardnom protokolu.

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