

UPUTSTVO ZA LEK

Eprex[®], 2000 i.j./0,5 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu

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, ili 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, ili farmaceutu ili medicinskoj sestri. Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročitacete:

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

1. Šta je lek Eprex i čemu je namenjen

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

- **Lek Eprex se koristi za lečenje simptomatske anemije uzrokovane oboljenjem bubrega:**
 - kod dece na hemodijalizi, uzrasta od 1 do 18 godina
 - kod odraslih osoba na hemodijalizi ili peritonealnoj dijalizi
 - kod odraslih osoba sa teškom anemijom koje još uvek nisu na dijalizi.

Ukoliko imate oboljenje bubrega, moguće je da imate nedostatak crvenih krvnih zrnaca, ukoliko Vaši bubrezi ne stvaraju dovoljno eritropoetina (neophodnog za stvaranje crvenih krvnih zrnaca). Lek Eprex Vam je propisan kako bi stimulisao Vašu koštanu srž da stvara više crvenih krvnih zrnaca.

- **Lek Eprex se koristi za lečenje anemije kod odraslih koji primaju hemioterapiju** za solidne tumore, maligni limfom ili multipli mijelom (maligno oboljenje koštane srži) kod kojih može postojati potreba za transfuzijom krvi. Lek Eprex može da umanja potrebu za transfuzijom krvi kod ovih pacijenata.
- **Lek Eprex se primenjuje kod odraslih sa umerenom anemijom koji doniraju određenu količinu sopstvene krvi pre operacije**, kako bi im se ta krv mogla vratiti u toku ili posle operacije. Pošto lek Eprex stimuliše stvaranje crvenih krvnih zrnaca, lekari mogu uzeti veću količinu krvi od ovih pacijenata.
- **Lek Eprex se primenjuje kod odraslih osoba sa umerenom anemijom, kod kojih je planirana velika ortopedska hirurška intervencija** (npr. operacija zamene kuka ili kolena), da bi se smanjila moguća potreba za transfuzijom krvi.
- **Lek Eprex se primenjuje u terapiji anemije kod odraslih osoba sa poremećajem koštane srži, koji uzorkuje teške smetnje u stvaranju krvnih ćelija** (mijelodisplastični sindromi). Lek Eprex može smanjiti potrebu za transfuzijom krvi.

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

Lek Eprex ne smete primati:

- **Ukoliko ste alergični (preosetljivi)** na epoetin alfa ili na bilo koju od pomoćnih supstanci ovog leka (navedene u odeljku 6).
- **Ukoliko 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 Eprex). Videti odeljak 4, *Moguća neželjena dejstva*.
- **Ukoliko imate povišen krvni pritisak** koji nije odgovarajuće kontrolisan lekovima.
- Za stimulaciju stvaranja crvenih krvnih ćelija (kako bi lekari mogli da Vam uzmu veću količinu krvi) **ukoliko ne možete da primite transfuziju sopstvene krvi** tokom ili posle operacije.
- **Ukoliko treba da budete podvrgnuti velikoj elektivnoj ortopedskoj hirurškoj intervenciji** (npr. operacija kuka ili kolena), i:
 - imate teško srčano oboljenje
 - imate teške poremećaje vena i arterija
 - nedavno ste imali srčani udar ili šlog

- ne smete da uzimate lekove za razređivanje krvi.

Lek Eprex možda nije odgovarajući lek za Vas. Razgovarajte o tome sa Vašim lekarom. Tokom terapije lekom Eprex, pojedinim pacijentima su potrebni dodatni lekovi koji smanjuju rizik od stvaranja krvnih ugrušaka. **Ukoliko ne smete da uzimate lekove protiv zgrušavanja krvi, ne smete primati ni lek Eprex.**

Upozorenja i mere opreza

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

Lek Eprex i drugi lekovi koji stimulišu stvaranje crvenih krvnih zrnaca mogu povećati rizik od nastanka krvnih ugrušaka kod svih pacijenata. Ovaj rizik može biti veći ukoliko imate druge faktore rizika za nastanak krvnih ugrušaka (*na primer, ukoliko ste ranije imali krvni ugrušak ili ste gojazni, imate dijabetes, imate oboljenje srca ili ste duže vreme ležite zbog oporavka od operacije ili zbog bolesti*). Obavestite Vašeg lekara ako se nešto od ovoga odnosi na Vas. Vaš lekar će odlučiti da li je lek Eprex odgovarajući za Vas.

Važno je da obavestite Vašeg lekara ako se nešto od dole navedenog odnosi na Vas. Možda ipak možete da primite lek Eprex, ali se prvo posavetujte sa Vašim lekarom.

- **Ako znate da imate** ili ste imali neko od sledećih oboljenja:
 - **povišen krvni pritisak;**
 - **epileptične napade;**
 - **oboljenje jetre**
 - **anemiju drugog porekla;**
 - **porfiriju (retko oboljenje krvi)**
- **Ako imate hroničnu slabost (insuficijenciju) bubrega**, a naročito ako ne reagujete na terapiju lekom Eprex na odgovarajući način, Vaš lekar će proveriti Vašu dozu leka Eprex, jer ponavljano povećavanje Vaše doze leka Eprex, ukoliko ne reagujete na terapiju, može povećati rizik od pojave problema sa srcem ili krvnim sudovima i može povećati rizik od srčanog udara, šloga i smrti.
- **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, teškog oblika anemije. Primena leka Eprex nije odobrena u terapiji anemije povezane sa hepatitisom C.
- **Ako imate maligno oboljenje**, morate znati da lekovi koji stimulišu stvaranje crvenih krvnih zrnaca (kao što je lek Eprex), mogu delovati kao faktora rasta i, prema tome, u teoriji mogu uticati na dalje napredovanje malignog oboljenja. U odnosu na individualnu situaciju, možda će biti potrebna transfuzija krvi. **Vezano za ovo, posavetujte se sa Vašim lekarom.**
- **Ako imate maligno oboljenje**, budite svesni da primena leka Eprex 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.
- 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 se mogu pojaviti čirevi u ustima, grlu, nosu, na genitalijama i očima (crvene i otečene oči). Ovim ozbiljnim osipima na koži često prethodi povišena telesna temperatura i/ili simptomi slični gripu. Ovi osipi mogu napredovati do široko rasprostranjenog ljuštenja kože i komplikacija opasnih po život.

Ukoliko se na koži razvije ozbiljan osip ili neki drugi od navedenih simptoma, prestanite sa primenom leka Eprex i obratite se Vašem lekaru ili odmah potražite medicinsku pomoć.

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

Lek Eprex pripada grupi lekova koji stimulišu stvaranje crvenih krvnih zrnaca, kao što to čini i eritropetin, protein poreklom iz ljudskog organizma. Vaš lekar ili medicinska sestra će voditi evidenciju o konkretnom leku koji primete.

Ukoliko Vam je u toku terapije lekom Eprex propisan drugi lek iz ove grupe, razgovarajte sa Vašim lekarom ili farmaceutom pre nego što ga primenite.

Drugi lekovi i lek Eprex

Obavestite Vašeg lekara ukoliko uzimate, donedavno ste uzimali ili ćete možda uzimati bilo koje druge lekove.

Ukoliko uzimate lek koji se zove ciklosporin (primenjuje se npr. posle transplantacije bubrega), Vaš lekar može da Vam zatraži analizu krvi da bi proverio koncentraciju ciklosporina, tokom primene leka Eprex .

Preparati gvožđa i drugi stimulansi krvi mogu da povećaju efektivnost leka Eprex. Vaš lekar će odlučiti da li treba da ih uzimate.

Ako je potrebno da idete u bolnicu, na kliniku ili kod lekara opšte prakse, obavestite zdravstvene stručnjake da ste pod terapijom lekom Eprex. To može da utiče na druge terapije ili rezultate ispitivanja.

Trudnoća i dojenje

Važno je da obavestite Vašeg lekara ako se nešto od dole navedenog odnosi na Vas. Možda ćete moći da primete lek Eprex, ali se prethodno posavetujte sa Vašim lekarom.

- **Ako ste trudni**, ili mislite da ste trudni
- **Ako dojite**

Lek Eprex sadrži natrijum

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

3. Kako se primenjuje lek Eprex

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

Vaš lekar je izvršio analizu Vaše krvi i zaključio da Vam je potreban lek Eprex.

Lek Eprex se može primeniti kao injekcija:

- **ili** u venu ili u kanilu koja ulazi u venu (intravenski)
- **ili** potkožno (supkutano).

Vaš lekar će odlučiti na koji način ćete primiti lek Eprex. Injekcije će Vam obično dati Vaš lekar, medicinska sestra ili drugi zdravstveni radnik. Neke osobe, zavisno od toga zbog čega dobijaju terapiju lekom Eprex, mogu kasnije naučiti kako da sami sebi daju injekciju leka Eprex potkožno: videti *Uputstvo za samostalnu primenu injekcije leka Eprex*.

Lek Eprex se ne sme koristiti:

- nakon isteka roka upotrebe navedenog na unutrašnjem ili spoljašnjem pakovanju
- ukoliko znate ili mislite da je lek možda slučajno bio zamrznut, ili
- ukoliko je frižider u kome se lek čuva bio u kvaru.

Doza leka Eprex, koju dobijate, određena je na osnovu Vaše telesne mase (izražene u kilogramima). Uzrok Vaše anemije takođe predstavlja faktor na osnovu koga će Vaš lekar odrediti odgovarajuću dozu.

Vaš lekar će redovno proveravati Vaš krvni pritisak, tokom terapije lekom Eprex.

Pacijenti sa oboljenjem bubrega

- Vaš lekar će održavati vrednost Vašeg hemoglobina između 10 i 12 g/dL, jer visoka vrednost hemoglobina može povećati rizik od pojave krvnih ugrušaka i smrti. Kod dece vrednost hemoglobina treba održavati između 9,5 i 11g/dL.
- **Uobičajena početna doza** leka Eprex, kod odraslih i dece, iznosi 50 internacionalnih jedinica (i.j.) po kilogramu (/kg) telesne mase, tri puta nedeljno.
- Kod pacijenata na peritonealnoj dijalizi lek Eprex se može primeniti dva puta nedeljno.
- Kod odraslih i dece, lek Eprex se primenjuje kao injekcija ili u venu ili u kanilu koja ulazi u venu. Ukoliko ovi načini primene (putem vene ili kanile) nisu lako dostupni, Vaš lekar može odlučiti da se lek Eprex primenjuje potkožno (supkutano). Ovo se odnosi na pacijente na dijalizi i pacijente koji još uvek nisu na dijalizi.
- Vaš lekar će tražiti redovne analize krvi kako bi proverio da li Vaša anemija reaguje na terapiju i da eventualno prilagodi dozu, uglavnom ne češće nego svake četiri nedelje. Treba izbegavati povećanje vrednosti hemoglobina više od 2 g/dL u periodu od četiri nedelje.
- Jednom kada je Vaša anemija korigovana, Vaš lekar će nastaviti da redovno kontroliše Vašu krvnu sliku. Doza i učestalost primene leka Eprex se može prilagođavati, kako bi se održao odgovor na terapiju. Vaš lekar će primeniti najmanju efektivnu dozu za kontrolu simptoma Vaše anemije.
- Ukoliko ne reagujete na terapiju lekom Eprex na odgovarajući način, Vaš lekar će proveriti Vašu dozu i obavestiti Vas ukoliko je potrebno da se promeni doza leka Eprex.
- Ukoliko primete lek Eprex u produženom intervalu doziranja (dužem od jednom nedeljno), možda nećete održati odgovarajuću vrednost hemoglobina, što može zahtevati povećanje doze leka Eprex ili učestaliju primenu.
- Pre i u toku terapije lekom Eprex možete dobiti preparate gvožđa kako bi se efektivnost leka Eprex povećala.
- Ako ste na dijalizi tokom započinjanja terapije lekom Eprex, Vaš režim dijalize možda treba da se prilagodi. Vaš lekar će o tome odlučiti.

Odrasli pacijenti koji primaju hemioterapiju

- Vaš lekar može započeti terapiju lekom Eprex ukoliko je vrednost Vašeg hemoglobina 10 g/dL ili manja.

- Vaš lekar će održavati vrednost Vašeg hemoglobina između 10 i 12 g/dL, obzirom da visoke vrednosti hemoglobina mogu povećati rizik od pojave krvnih ugrušaka i smrti.
- Početna doza je ili 150 i.j. po kilogramu telesne mase, tri puta nedeljno ili 450 i.j. po kilogramu telesne mase, jednom nedeljno.
- Lek Eprex se primenjuje putem injekcije, potkožno.
- Vaš lekar će Vam zatražiti kontrolu krvne slike i može prilagoditi dozu leka, u zavisnosti od toga kako anemija kod Vas reaguje na terapiju lekom Eprex .
- Pre i u toku terapije lekom Eprex možete dobiti preparate gvožđa kako bi se efektivnost leka Eprex povećala.
- Uobičajeno je da se nastavi sa terapijom lekom Eprex još mesec dana nakon završetka hemioterapije.

Odrasli pacijenti koji doniraju sopstvenu krv (autologna transfuzija)

- **Uobičajena doza** je 600 i.j. po kilogramu telesne mase, dva puta nedeljno.
- Lek Eprex se primenjuje putem injekcije u venu, odmah nakon što Vam je uzeta krv za autolognu transfuziju 3 nedelje pre operacije.
- Pre i u toku terapije lekom Eprex možete dobiti preparate gvožđa kako bi se efektivnost leka Eprex povećala.

Odrasli pacijenti kod kojih se planira velika ortopedska hirurška intervencija

- **Preporučena doza** je 600 i.j. po kilogramu telesne mase, jednom nedeljno.
- Lek Eprex se primenjuje putem injekcije, potkožno, jednom nedeljno tokom tri nedelje pre operacije i na sam dan operacije.
- Ukoliko postoji potreba da se vreme do operacije skрати, svakodnevno ćete dobiti dozu od 300 i.j./kg do deset dana pre operacije, na sam dan operacije i četiri dana neposredno nakon operacije.
- Ukoliko analize krvi pokažu da su vrednosti hemoglobina u krvi suviše visoke pre operacije, terapija se obustavlja.
- Pre i u toku terapije lekom Eprex možete dobiti preparate gvožđa kako bi se efektivnost leka Eprex povećala.

Odrasli pacijenti sa mijelodisplastičnim sindromom

- Vaš lekar može započeti terapiju lekom Eprex ukoliko je vrednost Vašeg hemoglobina 10 g/dL ili manja. Cilj terapije je održavanje vrednosti Vašeg hemoglobina između 10 i 12 g/dL, obzirom da visoke vrednosti hemoglobina mogu povećati rizik od nastanka krvnih ugrušaka i smrti.
- Lek Eprex se primenjuje putem injekcije, potkožno.
- Početna doza je 450 i.j. po kilogramu telesne mase jednom nedeljno.
- Vaš lekar će zatražiti kontrolu krvne slike i može prilagoditi dozu, u zavisnosti od toga kako Vaša anemija reaguje na terapiju lekom Eprex.

Uputstvo za samostalnu primenu leka Eprex

Na početku terapije, lek Eprex uglavnom daju lekar ili medicinska sestra. Kasnije, Vaš lekar može predložiti da Vi ili Vaš negovatelj naučite kako sami da dajete injekciju leka Eprex ispod kože (supkutano).

- **Ne pokušavajte da sami sebi date injekciju ovog leka osim ukoliko niste obučeni od strane lekara ili medicinske sestre.**

- Uvek primenjujte lek Eprex tačno onako kako su Vam to pokazali Vaš lekar ili medicinska sestra.
- Lek Eprex primenite samo ako je bio pravilno čuvan – videti odeljak 5, *Kako čuvati lek Eprex*.
- Pre primene, ostavite špric leka Eprex izvan frižidera dok ne dostigne sobnu temperaturu. Za ovo je obično potrebno 15 do 30 minuta. Lek Eprex se može primeniti u roku od 3 dana nakon vađenja iz frižidera.

Primenite samo jednu dozu leka Eprex iz jednog šprica.

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

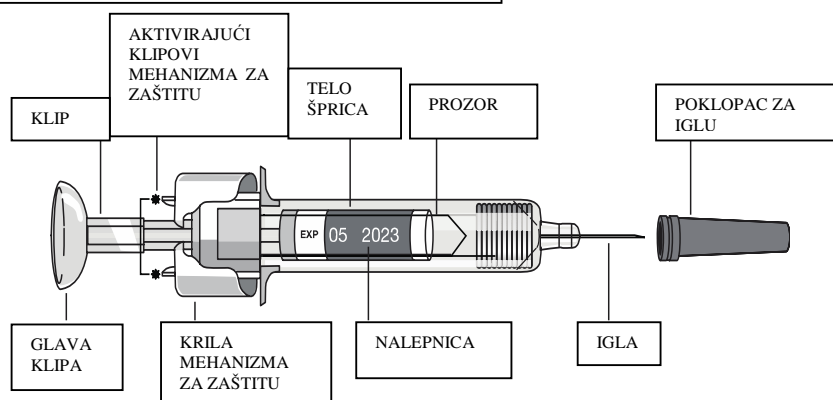
Lek Eprex se primenjuje sam i ne sme se mešati sa drugim rastvorima za injekciju.

Nemojte mućkati špric sa lekom Eprex. Produženo, snažno mućkanje može dovesti do oštećenja leka. Ako je špric sa ovim lekom snažno mućkan, nemojte ga primenjivati.

Kako da sami sebi date injekciju ovog leka primenom napunjenog injekcionog šprica:

Napunjen injekcioni špric je opremljen sa PROTECS™ zaštitnim mehanizmom za iglu, kako bi se sprečile povrede izazvane ubodom igle, nakon upotrebe.

Slika 1 pokazuje kako napunjeni injekcioni špric izgleda



- **Izvadite špric iz frižidera.** Potrebno je da rastvor dostigne sobnu temperaturu. Ne skidajte poklopac za iglu sa šprica dok se dostiže sobna temperatura.
- **Proverite špric**, da bi ste bili sigurni da je doza tačna, da nije istekao rok upotrebe, da nema oštećenja i da je rastvor bistar i da nije zamrznut.
- **Izaberite mesto za primenu injekcije.** Odgovarajuća mesta za primenu injekcije su gornji deo butine i oko stomaka, ali dalje od pupka. Menjajte mesto primene iz dana u dan.
- **Operite ruke.** Upotrebite antiseptičko sredstvo na mestu primene injekcije, radi čišćenja (dezinfekcije).
- **Držite napunjeni injekcioni špric za telo šprica, dok je igla još uvek pokrivena poklopcem za iglu i okrenuta je na gore.**
- **Ne držite glavu klipa, klip, krila mehanizma za zaštitu ili poklopac za iglu.**
- **Ne povlačite unazad klip ni u jednom trenutku.**
- **Ne skidajte poklopac za iglu sa napunjenog injekcionog šprica dok ne budete spremni da ubrizgate lek Eprex.**

- **Skinite poklopac za iglu sa šprica** držeći telo šprica i pažljivo skinite poklopac bez uvrtanja. Ne dodirujte iglu i ne mućkajte špic. U slučaju da Vam je potrebna samo delimična doza iz šprica, kao što Vam je propisao Vaš lekar, potisnite klip do željene numerisane graduisane oznake da biste uklonili nepotrebnu količinu rastvora pre primene.
- Ne dodirujte aktivirajuće klipove mehanizma za iglu (kako je označeno zvezdicom * na slici 1) kako bi sprečili prevremeno pokrivanje igle mehanizmom za zaštitu.
- **Zahvatite kožu** između palca i kažiprsta, praveći nabor. Ne stežite.
- **Ubodite iglu u celosti.** Vaš lekar ili medicinska sestra su Vam pokazali kako to da uradite.
- **Potisnite klip palcem onoliko koliko je potrebno da se celokupna količina rastvora iz šprica ubrizga.** Potiskujte klip polako i ujednačeno, držeći nabor kože uštinut. **PROTECS™ zaštitni mehanizam za iglu se neće aktivirati dok se ne ubrizga cela doza. Možda ćete čuti klik kada se PROTECS™ zaštitni mehanizam za iglu aktivira.**
- **Kada je klip potisnut do kraja,** izvadite iglu i pustite kožu.
- **Polako skinite palac sa klipa,** kako bi se špic pomerio na gore, dok cela igla ne bude pokrivena PROTECS™ zaštitnim mehanizmom za iglu.
- **Kada se igla izvuče iz Vaše kože, može doći do malog krvarenja na mestu primene injekcije. To je normalno. Možete da pritisnete tampon vate sa antiseptičkim sredstvom** na mesto primene injekcije, tokom nekoliko sekundi nakon primene injekcije.
- **Odložite upotrebljeni špic** - videti odeljak 5, *Kako čuvati lek Eprex*

Ako ste primenili više leka Eprex nego što treba

Odmah se obratite Vašem lekaru ili medicinskoj sestri ukoliko mislite da ste ubrizgali više leka Eprex nego što treba. Malo je verovatna pojava neželjenih dejstava od predoziranja lekom Eprex.

Ako ste zaboravili da primenite lek Eprex

Primenite narednu injekciju čim se setite. Ako je već dan kada primate narednu injekciju, zaboravite na propuštenu dozu i nastavite sa primenom leka prema utvđenom 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 navedenih neželjenih dejstava.

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- **Proliv**
- **Mučnina**
- **Povraćanje**
- **Povišena telesna temperatura**
- **Kongestija disajnih puteva,** kao što je zapuštenost nosa i bol u grlu, prijavljeni su kod pacijenata sa oboljenjem bubrega koji još uvek nisu na dijalizi.

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- **Povišen krvni pritisak. Glavobolje,** posebno iznenadne, probojne glavobolje slične migreni, **osećaj zbuđenosti ili epileptični napadi** mogu biti znaci naglog porasta krvnog pritiska. Ovo zahteva hitnu terapiju. Povišen krvni pritisak može zahtevati primenu

terapije 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**
- **Bol u kostima ili mišićima**
- **Simptomi slični gripu**, kao što su glavobolja, bolovi u zglobovima, slabost, drhtavica, umor i ošamućenost. Ovi simptomi se češće javljaju na početku terapije. Ukoliko se ovi simptomi jave tokom primene intravenske injekcije, sporija primena injekcije može pomoći da se ovi simptomi ubuduće izbegnu.
- **Crvenilo, osećaj žarenja i bol na mestu primene injekcije**
- **Oticanje članaka, stopala ili prstiju**
- **Bol u rukama ili nogama**

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- **Visoke vrednosti kalijuma u krvi** koji mogu izazvati poremećaj srčanog ritma (ovo je veoma često neželjeno dejstvo kod pacijenata na dijalizi).
- **Epileptični napadi**
- **Zapušenost nosa ili disajnih puteva**
- **Alergijske reakcije**
- **Koprivnjača**

Retka neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 1000 pacijenata koji uzimaju lek):

- **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, uglavnom kod pacijenata sa oboljenjem bubrega, nakon više meseci ili godina terapije lekom Eprex i drugim lekovima koji stimulišu stvaranje crvenih krvnih zrnaca.

- Povećan broj krvnih pločica (trombocita) u krvi, koje inače učestvuju u formiranju krvnih ugrušaka, može se javiti posebno na početku terapije. Vaš lekar će to proveriti.
- Teška alergijska reakcija (anafilaktička reakcija) može da uključi:
 - oticanje lica, usana, usta, jezika ili grla
 - poteškoće pri gutanju ili disanju
 - osip koji svrbi (koprivnjača)
- Oboljenje krvi koje može uzrokovati bol, tamnu prebojenost urina ili povećanu osetljivost kože na sunčevu svetlost (porfirija)
- Pozitivan rezultat testa na prisustvo anti-eritropoetin antitela

Ako ste na hemodijalizi:

- Može doći do **stvaranja ugruška krvi** (tromboza) u dijaliznom šantu. Verovatnije je da će se ovo desiti ukoliko imate nizak krvni pritisak ili ukoliko postoje komplikacije fistule.

- Takođe može doći do **stvaranja ugruška krvi** u sistemu za hemodijalizu. Vaš lekar može da odluči da Vam poveća dozu heparina tokom dijalize.

Prijavljene su ozbiljne neželjene reakcije na koži, povezane sa primenom epoetina, uključujući *Stevens-Johnson-ov* sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu. Mogu se pojaviti u obliku crvenkastih tačaka ili u obliku ukruglih mrlja, često sa centralnim plikovima na trupu, ljuštenjem kože, čirevima u ustima, grlu, nosu, na genitalijama i očima i može im prethoditi povišena telesna temperatura i simptomi slični gripu. Prestanite sa primenom leka Eprex ako se pojave ovi simptomi i obratite se svom lekaru ili odmah potražite medicinsku pomoć. Takođe pogledajte odeljak 2.

Odmah se obratite Vašem lekaru ili medicinskoj sestri ukoliko primetite bilo koje od ovih neželjenih dejstava ili ako primetite bilo koje drugo dejstvo dok ste na terapiji lekom Eprex.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili 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 Eprex

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Eprex posle isteka roka upotrebe naznačenog na kutiji nakon "Važi do". Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

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

Ne zamrzavati. Ne mučkati.

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

Lek Eprex možete izvaditi iz frižidera i držati na sobnoj temperaturi (do 25°C) najduže tri dana. Kada se napunjeni injekcioni špric jednom izvadi iz frižidera i ostavi da dostigne sobnu temperaturu (do 25°C) mora ili da se primeni u roku od 3 dana ili da se odbaci.

Ne smete koristiti ovaj lek ako primetite da je sigurnosni žig oštećen ili da je rastvor obojen ili primetite čestice u rastvoru ili ako je došlo do kvara frižidera. U slučaju da primetite bilo šta od navedenog, potrebno je odbaciti ovaj lek.

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 Eprex :

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

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

Pomoćne supstance su: polisorbit 80; natrijum-hlorid; dinatrijum-fosfat, dihidrat; natrijum-dihydrogenfosfat, dihidrat; glicin i voda za injekcije.

Kako izgleda lek Eprex i sadržaj pakovanja

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

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.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole

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

Proizvođač

1. CILAG AG, Hochstrasse 201, Schaffhausen, Švajcarska
2. JANSSEN BIOLOGICS B.V., Einsteinweg 101, Leiden, Holandija

Štampano Uputstvo za lek u konkretnom pakovanju leka mora jasno da označi onog proizvođača koji je odgovoran za puštanje u promet upravo te serije leka o kojoj se radi, tj. da navede samo tog proizvođača, a ostale da izostavi.

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Avgust, 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 poleđini Rp.

Broj i datum dozvole:

515-01-04623-17-001 od 21.08.2018.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

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 hirurški 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).

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 *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

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 (7,5mmol/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 (7,5mmol/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).

Potrebna 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 *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i *Farmakodinamski podaci* u Sažetku karakteristika leka).

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.

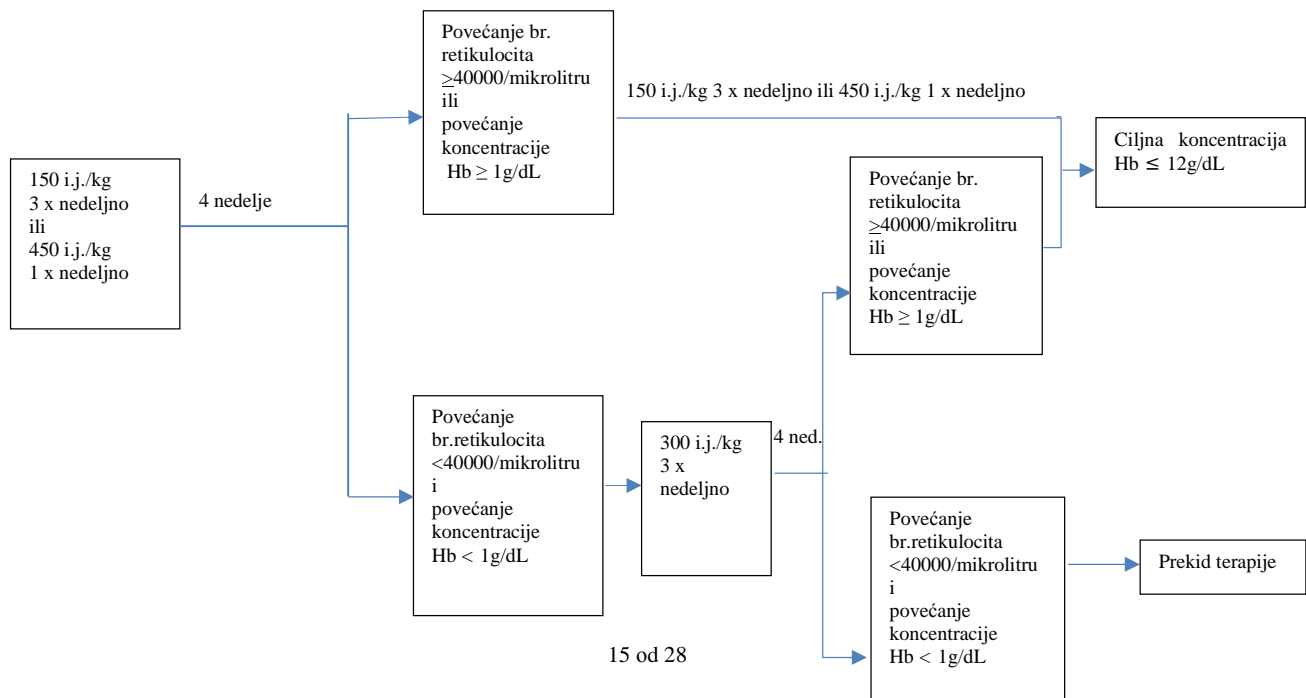
Ukoliko se koncentracija hemoglobina povećala za < 1 g/dL ($< 0,62$ mmol/L) i broj retikulocita povećao za < 40000 ćelija/mikrolitru iznad početne vrednosti, verovatno neće biti odgovora i terapiju treba prekinuti.

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)

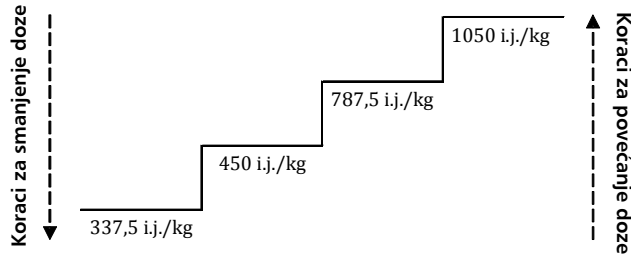
Lek Eprex treba primeniti kod pacijenata sa simptomatskom anemijom (npr. koncentracija hemoglobina ≤ 10 g/dL (6,2 mmol/L)).

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 *Farmakodinamski podaci* u Sažetku karakteristika leka, 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 *Farmakodinamski podaci* u Sažetku karakteristika leka).

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 *Neželjena dejstva*).

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

Supkutana primena

Generalno, ne treba prekoračiti maksimalnu zapreminu od 1mL 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 *Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)*). Ipak, napunjeni injekcioni špric je namenjen samo za jednokratnu upotrebu. Treba primeniti samo jednu dozu leka Eprex iz jednog injekcionog šprica.

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*) posle terapije nekim od eritropoetina, ne smeju primiti lek Eprex ili neki drugi eritropoetin (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

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.

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 *Neželjena dejstva*).

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 *Neželjena dejstva*). 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 indikaciju 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 *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 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 iznenađan 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 *Doziranje i način primene* i *Farmakodinamski podaci* u Sažetku karakteristika leka).

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 *Neželjena dejstva*).

Neki pacijenti sa produženim intervalima doziranja epoetinom alfa (dužim od jednom nedeljno) možda neće moći da održe odgovarajuće vrednosti hemoglobina (videti odeljak *Farmakodinamski podaci* u Sažetku karakteristika leka), 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 *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 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.

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 loze (G-CSF) ili faktora stimulacije granulocitno-makrofagne loze (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.

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 *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. 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.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

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 *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

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 *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

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 Objašnjeno u tekstu ispod i/ili u odeljku <i>Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka</i> .		

Opis odabranih neželjenih reakcija

Prijavljene su reakcije preosetljivosti, uključujući slučajevne 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 *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

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 *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

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 *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

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.

Prijavlјivanje neželjenih reakcija

Prijavlјivanje 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

Preoziranje

Terapijska širina epoetina alfa je veoma velika. Preoziranje 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.

Lista pomoćnih supstanci

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

Inkompatibilnost

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

Rok upotrebe

18 meseci.

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.

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.

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.