

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

**Binocrit<sup>®</sup>, 2000 i.j./1 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu**  
**Binocrit<sup>®</sup>, 4000 i.j./0,4 mL, rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu**

INN: epoetin alfa

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

Jedan mililitar 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\*.

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu.

Bistar, bezbojan rastvor.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

Lek Binocrit je indikovano u terapiji simptomatske anemije povezane sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom (engl. *chronic renal failure*, CRF):

- kod odraslih i dece uzrasta od 1 do 18 godina na hemodijalizi i kod odraslih pacijenata na peritonealnoj dijalizi (videti odeljak 4.4).

- 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 4.4).

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 uključenih u program predonacije 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), 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 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).

Lek Binocrit je indikovano za lečenje simptomatske anemije (koncentracija hemoglobina  $\leq 10$  g/dL) kod odraslih sa primarnim mijelodisplastičnim sindromom (MDS) niskog ili srednjeg-1 rizika koji imaju malu vrednost eritropoetina u serumu ( $< 200$  mJ./mL).

## 4.2. 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 B<sub>12</sub>, 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 4.4).

### 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 koncentracije hemoglobina premaše vrednosti iznad 13 g/dL (8,1 mmol/L), terapiju treba prekinuti dok koncentracija 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 kako bi se osiguralo da najmanja odobrena efikasna doza leka Binocrit može da se koristi za obezbeđivanje odgovarajuće kontrole anemije i simptoma anemije, uz istovremeno održavanje koncentracije hemoglobina ispod ili na 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Potreban 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 4.4 i 5.1).

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 mala (<6 g/dL ili < 3,75 mmol/L) mogu biti potrebne veće doze održavanja nego kod onih pacijenata kod kojih je inicijalna anemija manje teška (>8 g/dL ili >5 mmol/L).

#### Odrasli pacijenti sa insuficijencijom bubrega 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 primenjena 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.

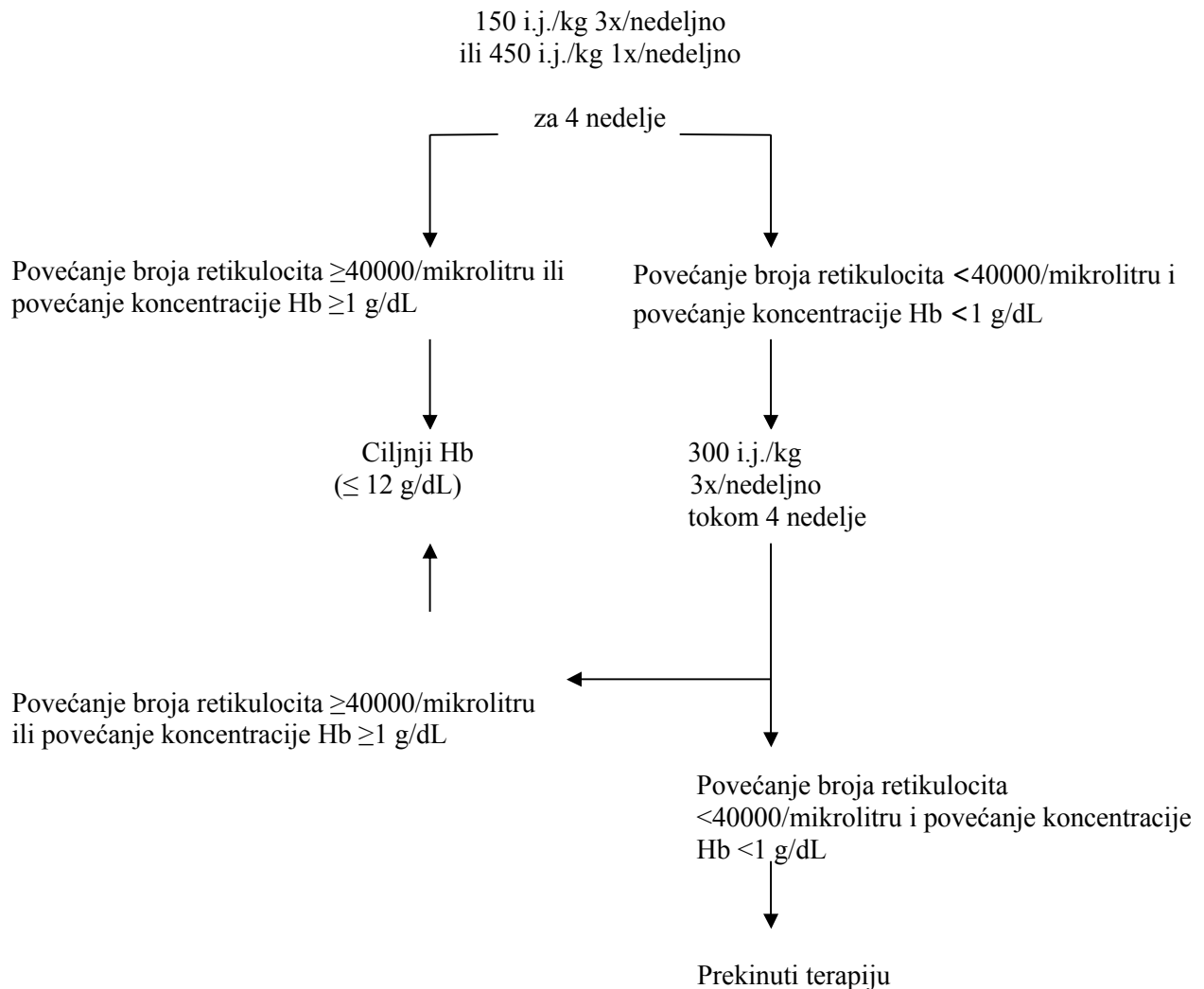
- Ako se koncentracija hemoglobina povećala za najmanje 1 g/dL ( $>0,62$  mmol/L) ili ako se broj retikulocita povećao za  $\geq 40000$  ćelija/mikrolitru iznad početne vrednosti, nakon 4 nedelje terapije, dozu treba zadržati na 150 i.j./kg, 3 puta nedeljno ili 450 i.j./kg, jednom nedeljno.
- Ako je 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  $\geq 1$  g/dL ( $\geq 0,62$  mmol/L) ili se broj retikulocita povećao za  $\geq 40000$  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 se 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 najmanje 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 pacijenata obuhvaćenih hirurškim programom autologne predonacije

Kod pacijenata sa blagom anemijom (vrednost hematokrita od 33 do 39%), kojima je potrebna rezerva od  $\geq 4$  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 obavljenog 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.

### Terapija kod odraslih pacijenata sa mijelodisplastičnim sindromom (MDS) malog ili srednjeg-1 rizika

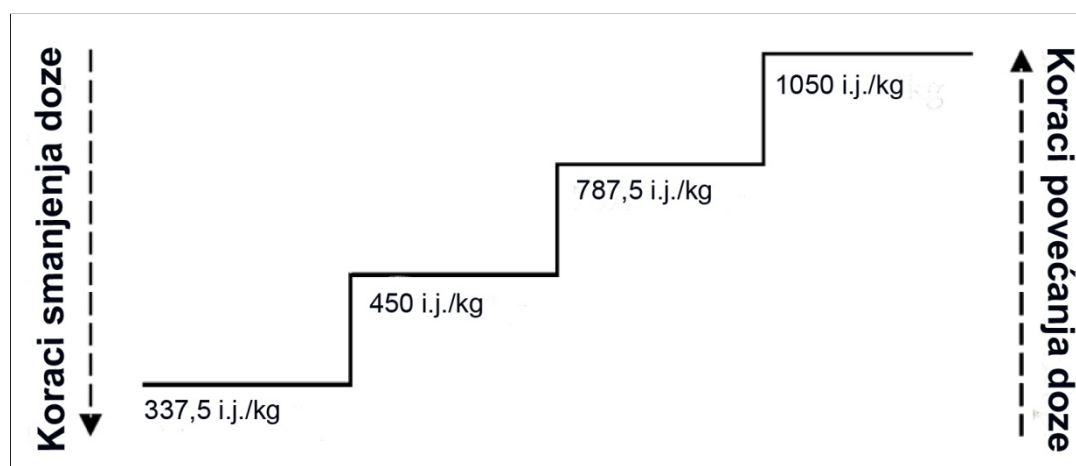
Lek Binocrit treba primeniti kod pacijenata sa simptomatskom anemijom (npr. koncentracija hemoglobina  $\leq 10$  g/dL (6,2 mmol/L)).

Preporučena početna doza leka Binocrit 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 održala koncentracija hemoglobina unutar ciljnog opsega 10 g/dL do 12 g/dL (6,2 do 7,5 mmol/L). Preporučuje se da se inicijalni eritroidni odgovor proceni 8 do 12 nedelja nakon uvođenja lečenja. Povećanje i smanjenje doze mora se sprovesti postepeno, po jedan korak u doziranju (pogledajte dijagram u nastavku). Treba izbegavati koncentraciju hemoglobina veću od 12 g/dL (7,5 mmol/L).

*Povećanje doze:* doza se ne sme povećavati iznad maksimalne doze od 1050 i.j./kg (ukupna doza 80000 i.j.) nedeljno. Ukoliko se kod pacijenta gubi odgovor na terapiju ili koncentracija hemoglobina padne za  $\geq 1$  g/dL nakon smanjenja doze, dozu treba povećati za jedan korak u doziranju. Najmanje 4 nedelje treba da prođe između povećanja doze.

*Obustavljanje i smanjenje doze:* primenu epoetina alfa treba obustaviti kada koncentracija hemoglobina premaši 12 g/dL (7,5 mmol/L). Kada koncentracija hemoglobina padne na  $< 11$  g/dL terapija se može ponovo započeti sa istom dozom ili se doza smanji za jedan korak u doziranju, prema proceni lekara. Smanjenje doze za jedan korak u doziranju 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 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). Povećanje 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 najmanje 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).

#### *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 5.1, ali se ne mogu dati preporuke o doziranju.

#### *Terapija kod pedijatrijskih pacijenata sa anemijom indukovanom hemioterapijom*

Bezbednost i efikasnost primene epoetina alfa kod pedijatrijskih pacijenata na hemioterapiji nisu ustanovljene (videti odeljak 5.1).

#### *Terapija kod pedijatrijskih pacijenata obuhvaćenih hirurškim programom autologne predonacije*

Bezbednost i efikasnost primene epoetina alfa kod pedijatrijskih pacijenata nisu ustanovljene.

Nema podataka o primeni ovog leka 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 ovog leka kod dece.

#### *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), prihvatljivija 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 kod odraslih pacijenata sa MDS-om malog ili srednjeg-1 rizika

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 4.8).

Nemojte primenjivati lek Binocrit kao intravensku infuziju ili zajedno sa rastvorom drugog leka (videti odeljak 6.6 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 ekstremitete 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.

Graduisani prstenovi

Injekcioni špric ima utisnute graduisane prstenove kako bi se omogućila parcijalna primena leka (videti odeljak 6.6). Ipak, napunjeni injekcioni špric je namenjen samo za jednokratnu upotrebu. Treba primeniti samo jednu dozu leka Binocrit iz jednog injekcionog šprica.

### **4.3. Kontraindikacije**

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



- Pacijenti kod kojih se razvije čista aplazija crvenih krvnih zrnaca (engl. *pure red cell aplasia*, PRCA) nakon terapije bilo kojim eritropoetinom ne smeju primati lek Binocrit niti bilo koji drugi eritropoetin (videti odeljak 4.4.).
- Nekontrolisana 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 4.8).

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.

Zabeleženo je povećanje incidence trombotičkih vaskularnih događaja (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 povećanja broja trombocita u okviru normalnog opsega. Tokom nastavka terapije, dolazi do povlačenja ove pojave. Pored toga, zabeležena 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 B<sub>12</sub>, trovanje aluminijumom, infekcija ili inflamacija, gubitak krvi, hemoliza i fibroza koštane srži bilo kog porekla) i lečiti ih pre započinjanja 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 ukoliko je potrebno, uvesti suplemente gvožđa (videti odeljak 4.2):

- kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega preporučuje se nadoknada gvožđa (elementarno gvožđe, 200-300 mg/dan oralno kod odraslih i 100-200 mg/dan za pedijatrijske pacijente), ako je vrednost feritina u serumu ispod 100 nanograma/mL,
- kod onkoloških pacijenata preporučuje se nadoknada gvožđa (elementarno gvožđe, 200 do 300 mg/dan uzeto oralnim putem), ako je saturacija transferinom ispod 20%,
- kod pacijenta koji su u programu autologne predonacije, nadoknada gvožđa (elementarno gvožđe, 200 mg/dan uzeto oralnim putem) 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 uzeto oralnim putem) 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.

Prijavljene su teške neželjene reakcije na koži (engl. *severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), povezane sa terapijom epoetinom, uključujući *Stevens-Johnson-ov* sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), koje mogu biti životno ugrožavajuće ili sa smrtonosnim ishodom. 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.

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

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

#### Izolovana aplazija crvenih krvnih zrnaca (PRCA)

Čista aplazija crvenih krvnih zrnaca (PRCA) posredovana antitelima prijavljena je nakon više meseci ili godina terapije epoetinom alfa. 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 iznenada 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 B<sub>12</sub>, 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 ispitivanja koja su u vezi sa koštanom srži u cilju uspostavljanja dijagnoze PRCA.

Ne sme se započinjati terapija bilo kojim drugim lekom za stimulaciju eritropoeze (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 kontrolisati vrednosti hemoglobina do postizanja stabilnih vrednosti, kao i periodičnim vremenskim intervalima nakon toga.

Kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega brzina povećanja 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 primenjivani lekovi za stimulaciju eritropoeze 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 vrednosti neophodnih za kontrolu simptoma anemije i izbegavanja transfuzije krvi.

Potreban je oprez pri povećanju doze leka Binocrit kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega, s obzirom na to da velike 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 4.2 i 5.1).

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 4.8).

Kod nekih pacijenata sa produženim intervalima doziranja (dužim od jednom nedeljno) epoetina alfa možda neće moći da se održe odgovarajuće vrednosti hemoglobina (videti odeljak 5.1), 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 koncentracije elektrolita u serumu. Ako se zabeleži da je koncentracija kalijuma u serumu povećana 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 lekova za stimulaciju eritropoeze u progresiji tumora ili smanjenjem preživljavanju bez progresije bolesti se ne može isključiti. U kontrolisanim kliničkim studijama, primena epoetina alfa i drugih lekova za stimulaciju eritropoeze 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 alfa 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 je 9%-tno povećanje rizika od progresije bolesti (engl. *progress of disease*, PD) 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 5.1).

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

#### Hirurški pacijenti u programima autologne predonacije

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

#### Pacijenti planirani za velike elektivne ortopedske hirurške zahvate

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

Pacijente koji su planirani za velike elektivne ortopedske hirurške zahvate treba da dobijaju adekvatnu antitrombotičku profilaksu, s obzirom na to da se kod pacijenata predviđenih za hiruršku intervenciju 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 (DVT). 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 (23 mg) natrijuma po jednom napunjenom injekcionom špricu, tj. suštinski je "bez natrijuma".

### **4.5. 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. Ukoliko se epoetin alfa primenjuje istovremeno sa ciklosporinom, vrednosti ciklosporina u krvi treba pratiti i prilagođavati doze 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 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.

### **4.6. 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 5.3). Posledično, epoetin alfa treba primenjivati u trudnoći samo ako potencijalna korist prevazilazi potencijalni rizik za fetus. Primena epoetina alfa se ne preporučuje kod trudnih pacijentkinja koje su određene za učešće u programu hirurške 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 pacijentkinja koje su određene za učešće u programu hirurške predonacije autologne krvi.

#### Plodnost

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

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

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

#### 4.8. 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 4.4).

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 4.4).

##### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Od ukupno 3417 pacijenata u 25 randomizovanih, dvostruko slepih, placebo ili standardnom terapijom kontrolisanih studija, opšti bezbednosni profil epoetina alfa procenjen je kod 2094 pacijenta sa anemijom. Uključeno je 228 ispitanika sa hroničnom insuficijencijom bubrega (engl. *chronic renal failure*, CRF) 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 i 102 izložena ispitanika u 2 klinička ispitivanja MDS-a. 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).

MedDRA Klasifikacija sistema organa (SOC)	Neželjene reakcije (preporučeni pojam)	Učestalost
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Izolovana aplazija crvenih krvnih zrnaca <sup>3</sup> Trombocitemija	Retko
Poremećaji metabolizma i ishrane	Hiperkalemija <sup>1</sup>	Povremeno
Poremećaji imunskog sistema	Preosetljivost <sup>3</sup>	Povremeno
	Anafilaktička reakcija <sup>3</sup>	Retko
Poremećaji nervnog sistema	Glavobolja	Često
	Konvulzije	Povremeno
Vaskularni poremećaji	Hipertenzija, venska i arterijska tromboza <sup>2</sup>	Često
	Hipertenzivna kriza <sup>3</sup>	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 <sup>3</sup>	Povremeno
	Angioneurotski edem <sup>3</sup>	Nepoznato
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Artralgiya, bol u kostima, mijalgija, bol u ekstremitetima	Često
Kongenitalni, familijarni i genetski poremećaji	Akutna porfirija <sup>3</sup>	Retko
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Pireksija	Veoma često
	Drhtavica, oboljenje slično gripu, reakcija na mestu primene injekcije, periferni edem	Često
	Neefikasnost leka <sup>3</sup>	Nepoznato
Ispitivanja	Pozitivna anti-eritropoetinska antitela	Retko

<sup>1</sup> Često kod ispitanika na dijalizi

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> Opisano u daljem tekstu i/ili u odeljku 4.4.

#### *Opis odabranih neželjenih reakcija*

Prijavljene su reakcije preosetljivosti, uključujući slučajeve osipa (uključujući urtikariju), anafilaktičke reakcije i angioneurotski edem (videti odeljak 4.4).

Hipertenzivne krize sa encefalopatijom i epileptičnim napadima koje su zahtevale hitnu medicinsku pomoć i intenzivnu medicinsko lečenje, 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 4.4).

Prijavljene su teške neželjene reakcije na koži (SCAR), povezane sa terapijom epoetinom, uključujući *Stevens-Johnson-ov* sindrom (SJS) i toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN), koje mogu biti životno ugrožavajuće ili sa smrtnim ishodom (videti odeljak 4.4).

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 4.4). Više slučajeva je bilo prijavljen tokom supkutanog (SC) načina primene, u poređenju sa intravenskim načinom primene (IV).

#### *Odrasli pacijenti sa MDS-om niskog ili srednjeg-1 rizika*

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-i javili su se u grupi ispitanika koji su primali epoetin alfa i to u prve 24 nedelje studije. Tri slučaja su potvrđena TVD-I, a u preostalim slučajevima (iznenadna smrt) tromboembolijski događaj nije potvrđen. Dva ispitanika su imala 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 zabeležene neželjene reakcije specifične za pedijatrijsku populaciju koje nisu navedene u tabeli iznad ili koje nisu u skladu sa osnovnim oboljenjem.

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

#### 4.9. Predoziranje

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

### 5. FARMAKOLOŠKI PODACI

#### 5.1. Farmakodinamski podaci

**Farmakoterapijska grupa:** Ostali antianemijski preparati, eritropoetin

**ATC šifra:** B03XA01

Lek Binocrit je biološki sličan lek.

#### Mehanizam delovanja

Eritropoetin (EPO) je glikoproteinski hormon koji se primarno proizvodi u bubrežima kao odgovor na hipoksiju i ključni je regulator stvaranja crvenih krvnih ćelija (RBC). Eritropoetin je uključen u sve faze razvoja eritroida i glavno dejstvo ima na vrednosti eritroidnih prekursora. Nakon što se eritropoetin veže za površinski receptor ćelije, aktivira puteve transdukcije signala koji interferiraju sa apoptozom i stimuliše proliferaciju eritroidnih ćelija.

Rekombinantni humani EPO (epoetin alfa) eksprimiran u ćelijama ovarijuma kineskog hrčka, ima niz od 165 aminokiselina identičan onome u EPO izolovanom iz humanog urina; nije ih moguće razlikovati na osnovu funkcionalnih testova. Pravidna molekulska masa eritropoetina je 32000 do 40000 daltona.

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

#### Farmakodinamska dejstva

##### Zdravi dobrovoljci

Nakon pojedinačnih doza (20 000 do 160 000 i.j. supkutano) epoetina alfa, uočen je dozno-zavisani odgovor ispitivanih farmakodinamskih markera uključujući: retikulocite, crvena krvna zrnca i hemoglobin. Uočen je definisan profil krive koncentracija-vreme sa vrhom porasta procenta retikulocita i povratkom na početnu vrednost. Slabije definisan profil krive uočen je za crvene krvne ćelije i hemoglobin. Generalno, svi farmakodinamski markeri rastu linearno sa povećanjem doze i dostižu maksimalan odgovor pri najvećim dozama.

Dalja farmakodinamska ispitivanja istraživala su primenu 40 000 i.j. jednom nedeljno u odnosu na 150 i.j./kg, 3 puta nedeljno. Uprkos razlikama u profilima krive koncentracija-vreme, farmakodinamski odgovor (meren promenama procenta retikulocita, hemoglobina i ukupnih crvenih krvnih ćelija) između ta dva režima bio je sličan. Dodatnim ispitivanjima upoređivana je primena 40 000 i.j. epoetina alfa jednom nedeljno i doze



u rasponu od 80 000 do 120 000 i.j. primenjene supkutano jednom u dve nedelje. Sveukupno, na osnovu rezultata ovih farmakodinamskih ispitivanja kod zdravih ispitanika čini se da je režim doziranja sa 40 000 i.j. jednom nedeljno delotvorniji u stvaranju crvenih krvnih ćelija nego režimi sa primenom jednom u dve nedelje uprkos uočenoj sličnosti u stvaranju retikulocita kod ova dva režima.

#### Hronična insuficijencija bubrega

Dokazano je da epoetin alfa stimuliše eritropoezu kod anemičnih pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega, uključujući pacijente na dijalizi i one koji još nisu na dijalizi. Prvi dokaz odgovora na epoetin alfa je porast broja retikulocita unutar 10 dana, praćen povećanjem broja crvenih krvnih ćelija, hemoglobina i hematokrita, obično unutar 2-6 nedelja. Odgovor u koncentraciji hemoglobina se razlikuje među pacijentima i može biti pod uticajem rezervi gvožđa i istovremeno prisutnih zdravstvenih problema.

#### Anemija indukovana hemioterapijom

Dokazano je da primena epoetina alfa 3 puta nedeljno ili jednom nedeljno povećava vrednosti hemoglobina i smanjuje potrebu za transfuzijom nakon prvog meseca terapije kod anemičnih pacijenata sa malignitetom koji primaju hemioterapiju.

U ispitivanju koje je poredilo primenu režima doziranja od 150 i.j. 3 puta nedeljno i 40 000 i.j. jednom nedeljno, kod zdravih ispitanika i anemičnih ispitanika sa malignitetom, profili promena procenta retikulocita, hemoglobina i ukupnog broja crvenih krvnih ćelija tokom vremena bili su slični između ta dva režima doziranja i kod zdravih ispitanika i kod anemičnih ispitanika sa malignitetom. Vrednosti PIK odgovarajućih farmakodinamskih parametara bio je sličan u režimu doziranja od 150 i.j. 3 puta nedeljno i 40 000 i.j. jednom nedeljno, kako kod zdravih ispitanika, tako i kod anemičnih ispitanika sa malignitetom.

#### Odrasli hirurški pacijenti u programu autologne predonacije

Dokazano je da epoetin alfa stimuliše stvaranje crvenih krvnih ćelija kako bi se povećala količina prikupljene autologne krvi i da ograničava pad hemoglobina kod odraslih pacijenata predviđenih za veliki elektivni hirurški zahvat kod kojih se ne očekuje da će biti potrebno prethodno nakupiti potrebnu količinu krvi za perioperativni period. Najveći efekti uočeni su kod pacijenata sa malom vrednošću hemoglobina ( $\leq 13$  g/dL).

#### Terapija kod odraslih pacijenata planiranih za veliki elektivni ortopedski hirurški zahvat

Dokazano je da epoetin alfa, kod pacijenata planiranih za veliki elektivni ortopedski hirurški zahvat sa vrednostima hemoglobina od  $>10$  do  $\leq 13$  g/dL pre početka terapije, smanjuje rizik od primanja alogenih transfuzija i ubrzava eritroidni oporavak (povećane vrednosti hemoglobina i hematokrita i broja retikulocita).

#### Klinička efikasnost i bezbednost

##### Hronična insuficijencija bubrega

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

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

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

U dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj, multicentričnoj studiji kvaliteta života kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega na hemodijalizi, dokazano je klinički i statistički značajno poboljšanje kod pacijenta koji su primali epoetin alfa u poređenju sa grupom koja je primala placebo kada su mereni umor, telesni simptomi, odnosi i depresija (Upitnikom za obolele od bubrežnih bolesti, engl. *Kidney Disease Questionnaire*) nakon šest meseci terapije. Pacijenti iz grupe koja je primala epoetin alfa bili su takođe

uključeni u otvoreno produženo ispitivanje (engl. *open-label extension study*) kojim je pokazao da se poboljšanje kvaliteta života održavalo tokom dodatnih 12 meseci.

#### Odrasli pacijenti sa insuficijencijom bubrega koji još nisu na dijalizi

U kliničkim ispitivanjima sprovedenim kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega koji nisu na dijalizi i koji su bili na terapiji epoetinom alfa, prosečno trajanje terapije bilo je skoro pet meseci. Ovi pacijenti su odgovorili na terapiju epoetinom alfa na sličan način kao i pacijenti na dijalizi. Pacijenti sa hroničnom insuficijencijom bubrega koji nisu na dijalizi su, pri primeni epoetina alfa intravenskim ili supkutanim putem, pokazali ravnomerni dozo-zavisni porast vrednosti hematokrita. Slična stopa povećanja vrednosti hematokrita bila je zabeležena pri primeni epoetina alfa bilo kojim putem primene. Štaviše, dokazano je da doze epoetina alfa od 75 do 150 i.j./kg nedeljno održavaju vrednosti hematokrita između 36 i 38% i do šest meseci.

U dve studije sa produženim intervalom doziranja epoetina alfa (tri puta nedeljno, jednom nedeljno, jednom u dve nedelje, i jednom u četiri nedelje), neki pacijenti sa dužim intervalom doziranja nisu održali odgovarajuće vrednosti hemoglobina i dostigli protokolom definisane kriterijume za izlazak iz studije na osnovu vrednosti hemoglobina (0% u grupi koja je primala epoetin alfa jednom nedeljno, 3,7% u grupi koja ga je primala jednom u dve nedelje i 3,3% u grupi koja ga je primala jednom u četiri nedelje).

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

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

#### Terapija kod pacijenata sa anemijom indukovanom hemioterapijom

Epoetin alfa ispitivan je u kliničkim studijama kod odraslih anemičnih onkoloških pacijenata sa limfoidnim i solidnim tumorima i kod pacijenata na različitim režimima primene hemioterapije, uključujući režime sa platinom i bez nje. U ovim ispitivanjima, dokazano je da primena epoetina alfa tri puta nedeljno ili jednom nedeljno povećava vrednosti hemoglobina i smanjuje potrebe za transfuzijom nakon prvog meseca terapije kod anemičnih onkoloških pacijenata. U nekim ispitivanjima je nakon dvostruko slepe faze sledila otvorena faza (engl. *open-label phase*) tokom koje su svi pacijenti primali epoetin alfa i uočeno je održavanje dejstva.

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

U prospektivnom, randomiziranom, dvostruko slepom, placebo kontrolisanom ispitivanju sprovedenom kod 375 pacijenata anemičkog porekla sa različitim nemijeloidnim malignim bolestima, koji su primali hemioterapiju bez platine, postojalo je značajno smanjenje posledica povezanih sa anemijom (npr. umor, manjak energije i smanjena aktivnost), kako je izmereno sledećim instrumentima i skalama: opšta skala funkcionalne procene terapije maligniteta-anemije (engl. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia*, FACT-An),

FACT-An skala umora i linearna analogna skala za maligno oboljenje (engl. *Cancer Linear Analogue Scale*, CLAS). Druga dva manja, randomizovana, placebo kontrolisana ispitivanja nisu uspjela da pokažu značajno poboljšanje parametara kvaliteta života na skali EORTC-QLQ-C30, odnosno skali CLAS.

Preživljavanje i progresija tumora ispitivani su u pet velikih kontrolisanih studija koje su uključivale ukupno 2 833 pacijenta, od kojih su četiri bile dvostruko slepe, placebo kontrolisane studije, a jedna je bila otvorena studija. Studije su uključile ili pacijente koji su bili na terapiji hemioterapijom (dve studije) ili populacije pacijenata kod kojih primena ESA nije bila indikovana: anemija kod onkoloških bolesnika koji ne primaju hemioterapiju i pacijenata sa malignim oboljenjem glave i vrata koji primaju radioterapiju. Željena vrednost koncentracije hemoglobina u dve studije bila je  $> 13$  g/dL (8,1 mmol/L); u preostala tri ispitivanja bila je 12 do 14 g/dL (7,5 do 8,7 mmol/L). U otvorenoj studiji nije bilo razlike u ukupnom preživljavanju između pacijenata koji su dobijali rekombinantni humani eritropoetin i ispitanika iz kontrolne grupe. U četiri placebo kontrolisane studije, odnosi rizika (engl. *hazard ratio*) za ukupno preživljavanje kretali su se u rasponu od 1,25 do 2,47 u korist ispitanika iz kontrolne grupe. Ove studije su pokazale dosledan i neobjašnjiv, statistički značajno veći mortalitet kod pacijenata koji su imali anemiju povezanu sa različitim čestim malignitetima i koji su primali rekombinantni humani eritropoetin u odnosu na ispitanike iz kontrolne grupe. Ishod ukupnog preživljavanja u ispitivanjima nije se mogao zadovoljavajuće objasniti razlikama u incidenci tromboze i sa njom povezanim komplikacijama između onih koji su dobijali rekombinantni humani eritropoetin i onih iz kontrolne grupe.

Sprovedena je i analiza podataka na nivou pacijenata, na više od 13 900 onkoloških pacijenata (koji su podvrgnuti hemioterapiji, radioterapiji, hemioradioterapiji ili su bez ikakve terapije) koji su učestvovali u 53 kontrolisana klinička ispitivanja koja su uključivala nekoliko epoetina. Meta-analizom podataka o ukupnom preživljavanju procenjena je vrednost (engl. *point estimate*) odnosa rizika 1,06 u korist ispitanika iz kontrolne grupe (95 % CI: 1,00, 1,12; 53 ispitivanja i 13 933 pacijenta), dok je kod onkoloških pacijenata koji su primali hemioterapiju, ukupni odnos rizika preživljavanja iznosio 1,04 (95 % CI: 0,97, 1,11; 38 ispitivanja i 10 441 pacijent). Meta-analize, takođe, dosledno pokazuju značajno povećan relativni rizik od tromboembolijskih događaja kod onkoloških pacijenata koji su primali rekombinantni humani eritropoetin (videti odeljak 4.4).

Sprovedena je randomizovana, otvorena, multicentrična studija kod 2 098 žena anemičkog porekla sa metastatskim malignim tumorom dojke, koje su dobijale prvu ili drugu liniju hemioterapije. Ovo je bila studija neinferiornosti dizajnirana tako da isključi 15%-tno povećanje rizika od progresije tumora ili smrti u grupi koja je dobijala epoetin alfa uz standardnu terapiju, u poređenju sa primenom samo standardne terapije. U trenutku preseka kliničkih podataka je medijana preživljavanja bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS), prema proceni istraživača o progresiji bolesti, bila 7,4 meseci u svakoj grupi (HR 1,09, 95% CI: 0,99, 1,20), što ukazuje da cilj studije nije ispunjen. Značajno manji broj pacijenata je primio transfuziju RBC u grupi koja je dobijala epoetin alfa uz standardnu terapiju (5,8% naspram 11,4%); međutim, značajno veći broj pacijenata je imao trombotične vaskularne događaje u grupi koja je dobijala epoetina alfa uz standardnu terapiju (2,8% naspram 1,4%). Do završne analize podataka je prijavljeno 1 653 smrtnih slučajeva. Medijana ukupnog preživljavanja u grupi koja je dobijala epoetin alfa uz standardnu terapiju bila je 17,8 meseci u poređenju sa 18,0 meseci u grupi koja je dobijala samo standardnu terapiju (HR 1,07, 95% CI: 0,97, 1,18). Medijana vremena do progresije bolesti (engl. *time to progression*, TTP) na osnovu progresivne bolesti (engl. *progressive disease*, PD) utvrđene od strane istraživača je iznosila 7,5 meseci u grupi koja je dobijala epoetin alfa uz standardnu terapiju i 7,5 meseci u grupi koja je dobijala samo standardnu terapiju (HR 1,099, 95% CI: 0,998, 1,210). Medijana vremena do progresije na osnovu progresivne bolesti utvrđene od strane nezavisnih komiteta za reviziju (IRC) je iznosila 8,0 meseci u grupi koja je dobijala epoetin alfa uz standardnu terapiju i 8,3 meseci u grupi koja je dobijala samo standardnu terapiju (HR 1,033, 95% CI: 0,924, 1,156).

#### Program autologne predonacije

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

U dvostruko slepoj studiji, pacijenti su dobijali epoetin alfa u dozi od 600 i.j./kg ili placebo, intravenski, jednom dnevno svaka 3 do 4 dana, tokom 3 nedelje (ukupno 6 doza). Pacijenti koji su dobijali epoetin alfa mogli su, prosečno, prethodno nakupiti značajno više jedinica krvi (4,5 jedinice) nego pacijenti koji su dobijali placebo (3,0 jedinice).

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

Terapija epoetinom alfa smanjila je rizik od izloženosti alogenoj krvi za 50 % u odnosu na pacijente koji nisu primali epoetin alfa.

#### Veliki elektivni ortopedski hirurški zahvat

Dejstvo epoetina alfa (300 i.j./kg ili 100 i.j./kg) na izloženost transfuziji alogene krvi, procenjeno je u dvostruko slepom, placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju kod odraslih pacijenata koji nemaju nedostatak gvožđa, planiranih za veliki elektivni ortopedski hirurški zahvat na kuku ili kolenu. Epoetin alfa primjenjivan je supkutano 10 dana pre hirurškog zahvata, na dan hirurškog zahvata i još 4 dana nakon hirurškog zahvata. Pacijenti su podeljeni u grupe prema početnoj vrednosti koncentracije hemoglobina ( $\leq 10$  g/dL,  $> 10$  do  $\leq 13$  g/dL i  $> 13$  g/dL).

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

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

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

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

#### Terapija kod odraslih pacijenata sa MDS-om malog ili srednjeg-1 rizika

U randomizovanom, dvostruko slepom, placebo kontrolisanom, multicentričnom kliničkom ispitivanju, procenjivana je efikasnost i bezbednost primene epoetina alfa kod odraslih ispitanika anemičkog porekla sa MDS-om malog ili srednjeg-1 rizika.

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

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

	Randomizovano	
	Epoetin alfa	Placebo
Ukupno (N) <sup>b</sup>	85 <sup>a</sup>	45
Skrining sEPO $< 200$ mj./mL (N)	<u>71</u>	<u>39</u>

Hemoglobin (g/L)		
N	71	39
Srednja vrednost	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Medijana	94,0	96,0
Opseg	(71, 109)	(69, 105)
95 % CI za srednju vrednost	(90,1, 94.1)	(89,3, 94,9)
Prethodne transfuzije		
N	71	39
Da	31 (43,7 %)	17 (43,6 %)
≤ 2 jedinice crvenih krvnih ćelija	16 (51,6 %)	9 (52,9 %)
> 2 i ≤ 4 jedinice crvenih krvnih ćelija	14 (45,2 %)	8 (47,1 %)
>4 jedinice crvenih krvnih ćelija	1 (3,2 %)	0
Ne	40 (56,3 %)	22 (56,4 %)

<sup>a</sup> jedan ispitanik nije imao podatke za sEPO

<sup>b</sup> u stratumu ≥ 200 mj./mL bilo je 13 ispitanika u grupi lečenoj epoetinom alfa i 6 ispitanika u grupi koja je primala placebo

Eritroidni odgovor definisan u skladu sa kriterijumima Međunarodne radne grupe (engl. *International Working Group, IWG*) iz 2006. kao povećanje vrednosti hemoglobina ≥ 1,5 g/dL u odnosu na početnu vrednost ili smanjenje broja jedinica crvenih krvnih ćelija (RBC) za apsolutni broj od najmanje 4 jedinice svakih 8 nedelja u odnosu na 8 nedelja pre početka ispitivanja i trajanjem odgovora od najmanje 8 nedelja.

Eritroidni odgovor tokom prve 24 nedelje ispitivanja demonstriran je kod 27/85 (31,8 %) ispitanika u grupi lečenoj epoetinom alfa u odnosu na 2/45 (4,4 %) ispitanika u grupi koja je primala placebo ( $p < 0,001$ ). Svi ispitanici sa odgovorom bili su deo stratuma sa sEPO < 200 mj./mL tokom skrininga. U tom stratumu, 20/40 (50 %) ispitanika bez prethodnih transfuzija pokazalo je eritroidni odgovor tokom prve 24 nedelje, u odnosu na 7/31 (22,6 %) ispitanika sa prethodnim transfuzijama (dva ispitanika sa prethodnom transfuzijom dostigla su primarni parametar efikasnosti na osnovu smanjenja RBC jedinica primljenih transfuzijom za apsolutni broj od najmanje 4 jedinice svakih 8 nedelja u odnosu na 8 nedelja pre početka ispitivanja).

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

### Pedijatrijska populacija

#### Hronična insuficijencija bubrega

Epoetin alfa procenjen je u otvorenoj, nerandomizovanoj kliničkoj studiji otvorenog raspona doza, koja je trajala 52 nedelje kod pedijatrijskih pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega na hemodijalizi. Medijana uzrasta pacijenata uključenih u studiju bila je 11,6 godina (raspon 0,5 do 20,1 godina).

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

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

Klinički podaci o supkutanoj primeni kod dece su ograničeni. U 5 malih, otvorenih nekontrolisanih studija (broj pacijenata u opsegu od 9-22, ukupno n=72), epoetin alfa je primenjivan supkutano kod dece u početnoj dozi od 100 i.j./kg/nedeljno do 150 i.j./kg/nedeljno, sa mogućnošću povećanja doze do 300 i.j./kg/nedeljno. U ovim studijama, većina pacijenata prethodno nije bila na dijalizi (n=44), 27 pacijenata je bilo na peritonealnoj dijalizi i 2 su bila na hemodijalizi sa uzrasnim opsegom od 4 meseca do 17 godina. Uopšteno, ove studije imaju metodološka ograničenja, ali je terapija bila povezana sa pozitivnim trendovima ka većim vrednostima hemoglobina. Nisu prijavljeni neočekivani neželjeni događaji (videti odeljak 4.2).

#### Anemija indukovana hemioterapijom

Epoetin alfa u dozi od 600 i.j./kg (primenjen intravenski ili supkutano jednom nedeljno) procenjen je u randomizovanoj, dvostruko-slepoj, placebo-kontrolisanoj, 16-nedeljnoj studiji i u randomizovanoj, kontrolisanoj, otvorenoj, 20-nedeljnoj studiji kod anemičnih pedijatrijskih pacijenata koji su primali mijelosupresivnu hemioterapiju za lečenje različitih dečijih ne-mijeloidnih maligniteta.

U 16-nedeljnoj studiji (n=222), u grupi koja je primala epoetin alfa nije bilo statistički značajnog efekta na rezultate upitnika za procenu kvaliteta života pedijatrijskih pacijenata (engl. *Paediatric Quality of Life Inventory*) ili upitnika za procenu kvaliteta života pedijatrijskih pacijenata sa malignitetom (engl. *Cancer Module scores*), koje su ispunjavali pacijenti ili roditelji u poređenju sa placebo (primarni parametar praćenja efikasnosti). Pored toga, nije bilo statistički značajne razlike u učešću pacijenata kojima je bila potrebna transfuzija crvenih krvnih ćelija između grupe koja je dobijala epoetin alfa i grupe koja je dobijala placebo.

U 20-nedeljnoj studiji (n=225), nije uočena značajna razlika u primarnom parametru praćenja efikasnosti, tj. učešću pacijenata kojima je bila potrebna transfuzija crvenih krvnih ćelija nakon 28. dana (62% pacijenata na terapiji epoetinom alfa u odnosu na 69% pacijenata na standardnoj terapiji).

## **5.2. Farmakokinetički podaci**

### Resorpcija

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

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

### Distribucija

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

### Eliminacija

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

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

Srednja vrednost oralnog klirensa (CL/F) kod zdravih ispitanika pri režimu doziranja od 150 i.j./kg, 3 puta nedeljno, bila je 31,2 mL/h/kg, a za režim doziranja od 40 000 i.j. jednom nedeljno, bila je 12,6 mL/h/kg. Srednja vrednost CL/F kod onkoloških ispitanika anemičkog porekla pri režimu doziranja od 150 i.j./kg, 3 puta nedeljno, bila je 45,8 mL/h/kg, a za režim doziranja od 40 000 i.j. jednom nedeljno, bila je 11,3 mL/h/kg. Kod većine ispitanika anemičkog porekla sa malignitetom, koji su primali cikličku hemioterapiju,

CL/F nakon supkutane primene doza od 40 000 i.j. jednom nedeljno i 150 i.j./kg, 3 puta nedeljno, bio je manji u poređenju sa vrednostima kod zdravih ispitanika.

#### Linearnost/nelinearnost

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

U studijama koje su ispitivale produženje intervala doziranja (40 000 i.j. jednom nedeljno i 80 000 i.j., 100 000 i.j. i 120 000 i.j. jednom u 2 nedelje), uočeno je da je odnos između srednje vrednosti  $C_{max}$  i doze i između srednje vrednosti PIK i doze u stanju ravnoteže linearan ali ne i proporcionalan dozi.

#### Odnos farmakokinetike i farmakodinamike leka

Epoetin alfa pokazuje dozno-zavisni efekat na hematološke parametre a nezavisno od načina primene.

#### Pedijatrijska populacija

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

Farmakokinetički podaci kod novorođenčadi su ograničeni.

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

#### Oštećenje funkcije bubrega

Kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega, poluvreme eliminacije epoetina alfa nakon intravenske primene je neznatno produženo, približno 5 sati, u poređenju sa zdravim ispitanicima.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

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

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

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

U ćelijskim kulturama ljudske koštane srži, epoetin alfa specifično stimuliše eritropoezu i ne utiče na leukopoezu. Nije zapaženo citotoksično delovanje epoetina alfa na ćelije koštane srži.

U ispitivanjima na životinjama, pokazano je da epoetin alfa smanjuje telesnu masu fetusa, odlaže osifikaciju i povećava mortalitet fetusa kada se primenjuje u nedeljnim dozama približno 20 puta većim od preporučene nedeljne doze kod ljudi. Ove promene se tumače kao sekundarne usled smanjenog povećanja telesne mase ženke dok njihov značaj za ljude nije poznat s obzirom na vrednosti terapijskih doza.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. 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.

### **6.2. Inkompatibilnost**

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

### **6.3. Rok upotrebe**

2 godine.

### **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati i transportovati u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C), u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti. Potrebno je pažljivo održavati ovaj temperaturni raspon do davanja leka pacijentu. Ne zamrzavati ili mučkati.

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.

### **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

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

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 u kojoj se nalazi 6 napunjenih injekcionih špriceva od po 1 mL i Uputstvo za lek.

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

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 u kojoj se nalazi 6 napunjenih injekcionih špriceva od po 0,4 mL i Uputstvo za lek.

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

Lek Binocrit se ne sme primeniti i mora se odbaciti:

- ako je rastvor obojen ili ima vidljivih čestica u njemu,
- ako je oštećeno pakovanje,
- 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 4.2). Napunjeni injekcioni špric se ne sme mućkati. 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 prekriva 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 klipu, 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.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

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

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

Binocrit, (2000 i.j./1 mL), rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 6 x 1 mL :  
000454885 2023 59010 007 000 515 002 04 001

Binocrit, (4000 i.j./0,4 mL), rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 6 x 0,4 mL:  
000454887 2023 59010 007 000 515 002 04 001

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

*Datum prve dozvole:*

Binocrit, (2000 i.j./1 mL), rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 6 x 1 mL: 04.02.2013.  
Binocrit, (4000 i.j./0,4 mL), rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 6 x 0,4 mL: 04.02.2013.

*Datum poslednje obnove dozvole:*

Binocrit, (2000 i.j./1 mL), rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 6 x 1 mL: 18.01.2024.  
Binocrit, (4000 i.j./0,4 mL), rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu, 6 x 0,4 mL: 18.01.2024.

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Januar, 2024.