

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

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

INN: epoetin alfa

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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:

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

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

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 B₁₂, trovanje aluminijumom, infekcija ili inflamacija, gubitak krvi, hemoliza i fibroza koštane srži bilo kog porekla) i lečiti ih pre početka terapije epoetinom alfa i pre donošenja odluke o povećanju doze. Kako bi se osigurao optimalan odgovor na epoetin alfa, treba osigurati odgovarajuće rezerve gvožđa i, ako je potrebno, uvesti suplemente gvožđa (videti odeljak 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 vrednosti hemoglobina premaše 13 g/dL (8,1 mmol/L), terapiju treba prekinuti dok vrednost hemoglobina ne padne ispod 12 g/dL (7,5 mmol/L), a zatim ponovo započeti terapiju lekom Binocrit u dozi koja je za 25% manja od predhodno primenjene doze.

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

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

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

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

Faza korekcije

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

Faza održavanja

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

Potrebno je prilagoditi dozu, kao i intervale doziranja na odgovarajući način u cilju održavanja vrednosti hemoglobina u željenim vrednostima: hemoglobin između 10 g/dL i 12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L). Produženje intervala doziranja može zahtevati povećanje doze.

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

Odrasli pacijenti na peritonealnoj dijalizi

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

Faza korekcije

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

Faza održavanja

Preporučena doza održavanja je između 25 i.j./kg i 50 i.j./kg, 2 puta nedeljno u 2 jednake injekcije. Potrebno je prilagoditi dozu na odgovarajući način u cilju održavanja vrednosti hemoglobina u željenom rasponu koncentracija između 10 g/dL i 12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L).

Terapija kod odraslih pacijenata sa anemijom indukovanom hemioterapijom

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

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

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

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

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

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

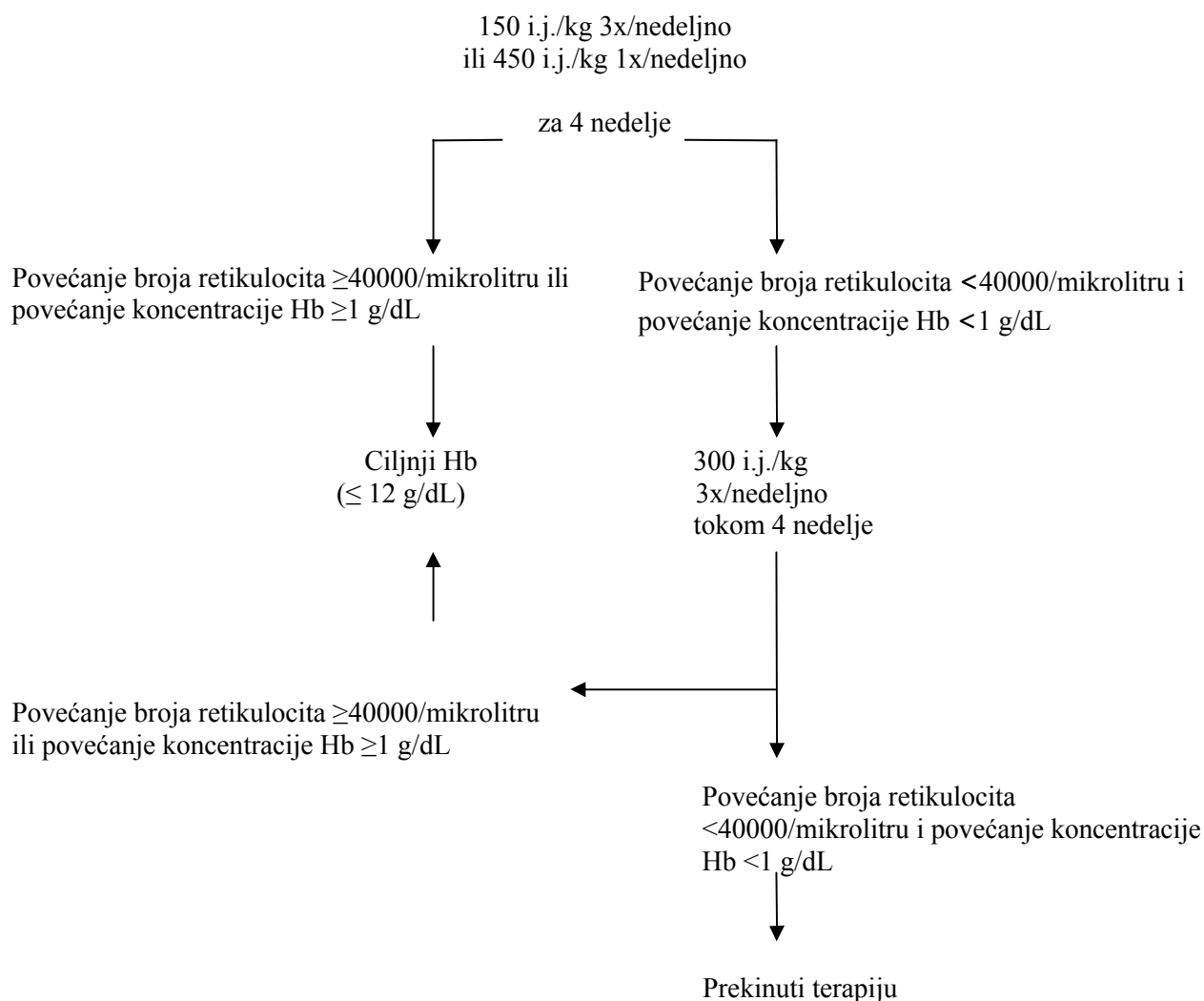
- Ako se koncentracija hemoglobina povećala za najmanje 1 g/dL ($>0,62$ mmol/L) ili ako se broj retikulocita povećao za ≥ 40000 ćelija/mikrolitru iznad početne vrednosti, nakon 4 nedelje terapije, dozu treba zadržati na 150 i.j./kg, 3 puta nedeljno ili 450 i.j./kg, jednom nedeljno.
- Ako je koncentracija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

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

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

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

Preporučeni režim doziranja je opisan u sledećem dijagramu:



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

Terapiju epoetinom alfa treba nastaviti mesec dana nakon završetka hemioterapije.

Terapija kod odraslih hirurških pacijenata u programu autologne predonacije

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

Terapija kod odraslih pacijenata planiranih za veliki elektivni ortopedski hirurški zahvat

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

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

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

Pedijatrijska populacija

Terapija simptomatske anemije kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega na hemodijalizi

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

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

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

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

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

Faza korekcije

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

Ako je potrebno, doza se može povećati ili smanjiti za 25 i.j./kg (3 puta nedeljno) dok se ne postigne željeni raspon koncentracije hemoglobina između 9,5 g/dL i 11 g/dL (5,9-6,8 mmol/L) (to treba učiniti u razmacima od najmanje 4 nedelje).

Faza održavanja

Potrebno je izvršiti odgovarajuće prilagođavanje doze u cilju održavanja vrednosti hemoglobina u željenom rasponu koncentracije između 9,5 g/L i 11 g/dL (5,9-6,8 mmol/L).

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

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

Terapija kod pedijatrijskih pacijenata sa anemijom indukovanom hemioterapijom

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

Terapija kod pedijatrijskih hirurških pacijenata u programu autologne predonacije

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

Terapija kod pedijatrijskih pacijenata planiranih za veliki elektivni ortopedski hirurški zahvat

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

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

Nije utvrđena bezbednost i efikasnost primene epoetina alfa kod anemičnih pacijenata sa hroničnom bubrežnom insuficijencijom pre započinjanja dijalize ili onih koji su na peritonealnoj dijalizi.

Trenutno dostupni podaci o supkutanoj primeni epoetina alfa kod ove populacije su opisani u odeljku 5.1, ali se ne mogu dati preporuke o doziranju.

Način primene leka

Potreban je oprez pri rukovanju ili primeni ovog leka.

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

Za to je obično potrebno između 15 i 30 minuta.

Kao i kod svakog drugog leka koji se primenjuje u obliku injekcije, potrebno je proveriti da li postoje vidljive čestice u rastvoru ili je boja rastvora promenjena. Lek Binocrit je sterilan, bez konzervansa, namenjen samo za jednokratnu upotrebu. Primenite odgovarajuću količinu ovog leka.

Terapija simptomatske anemije kod odraslih pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega

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

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

Terapija kod odraslih pacijenata sa anemijom indukovanom hemioterapijom

Lek Binocrit treba primeniti kao supkutanu injekciju.

Terapija kod odraslih hirurških pacijenata u programu autologne predonacije

Lek Binocrit treba primeniti intravenskim putem.

Terapija kod odraslih pacijenata planiranih za velike elektivne ortopedske hirurške zahvate

Lek Binocrit treba primeniti kao supkutanu injekciju.

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

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

Intravenska primena

Primenjivati tokom najmanje 1 do 5 minuta, u zavisnosti od ukupne doze. Kod pacijenata na hemodijalizi, bolus injekcija se može dati tokom postupka dijalize putem odgovarajućeg venskog porta na liniji za dijalizu. Alternativno, injekcija se može dati na kraju postupka dijalize kroz iglu u fistuli, a zatim primeniti 10 mL izotoničnog rastvora natrijum-hlorida radi ispiranja cevi i osiguranja optimalnog ulaska leka u cirkulaciju (videti Doziranje, *Odrasli pacijenti na hemodijalizi*).

Kod pacijenata koji na terapiju reaguju pojavom simptoma sličnih gripu, bolje je sporije primeniti injekciju (videti odeljak 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 butinu ili prednji abdominalni zid.

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

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

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.

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

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

U slučaju da se usled primene leka Binocrit kod pacijenta pojave teške reakcije na koži, kao što su *Stevens-Johnson*-ov sindrom i toksična epidermalna nekroliza, terapija lekom Binocrit se ni u jednom trenutku ne sme ponovo započeti kod tog pacijenta. Primećen je porast incidence trombotičkih vaskularnih događaja (engl. *thrombotic vascular events*, TVD) kod pacijenata koji primaju lekove koji stimulišu eritropoezu (videti odeljak 4.8). Oni uključuju vensku i arterijsku trombozu i emboliju (uključujući pojedine slučajeve sa smrtnim ishodom), kao što su duboka venska tromboza, plućna embolija, tromboza retinalne vene i infarkt miokarda. Pored toga, prijavljeni su cerebrovaskularni događaji (uključujući moždani udar, moždano krvarenje i tranzitorne ishemijske napade).

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

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

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

Potrebno je uzeti u obzir i sve ostale uzroke anemije (nedostatak gvožđa, folata ili vitamina B₁₂, trovanje aluminijumom, infekcija ili inflamacija, gubitak krvi, hemoliza i fibroza koštane srži bilo kog porekla) i lečiti ih pre početka terapije epoetinom alfa i pre donošenja odluke o povećanju doze. U većini slučajeva, vrednosti feritina u serumu se smanjuju simultano sa povećanjem vrednosti hematokrita. Kako bi se osigurao optimalan odgovor na epoetin alfa, treba osigurati odgovarajuće rezerve gvožđa i, ako je potrebno, uvesti suplemente gvožđa (videti odeljak 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 oralno), ako je saturacija transferinom ispod 20%.
- kod pacijenta koji su u programu autologne predonacije, nadoknada gvožđa (elementarno gvožđe, 200 mg/dan oralno) treba da se primeni nekoliko nedelja pre početka autologne predonacije, kako bi se dostigle velike zalihe gvožđa pre početka i tokom trajanja terapije epoetinom alfa.
- kod pacijenata planiranih za veliki elektivni ortopedski hirurški zahvat, nadoknadu gvožđa (elementarno gvožđe, 200 mg/dan oralno) treba primeniti tokom trajanja terapije epoetinom alfa. Ukoliko je moguće, nadoknadu gvožđa treba započeti pre početka terapije epoetinom alfa kako bi se osigurale odgovarajuće zalihe gvožđa.

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

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

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

Čista aplazija crvenih krvnih zrnaca (PRCA)

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

Kod pacijenata kod kojih se iznenadno javi nedostatak efikasnosti, definisan smanjenjem vrednosti hemoglobina (1 do 2 g/dL ili 0,62 do 1,25 mmol/L mesečno) sa povećanom potrebom za transfuzijama, potrebno je odrediti broj retikulocita i ispitati da li postoje tipični uzroci izostanka odgovora (npr. deficit gvožđa, folata ili vitamina B₁₂, intoksikacija aluminijumom, infekcija ili inflamacija, gubitak krvi, hemoliza i fibroza koštane srži bilo kog porekla).

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

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

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

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

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

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

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

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

Neki pacijenti sa produženim intervalima doziranja (dužim od jednom nedeljno) epoetina alfa možda neće moći da održe odgovarajuće nivoe 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 vrednosti elektrolita u serumu. Ako se zabeleži da je vrednost kalijuma u serumu povišena ili da raste, onda uz odgovarajuću terapiju hiperkalemije treba razmotriti prekid terapije epoetinom alfa dok se ne koriguje hiperkalemija.

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

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

Terapija kod pacijenata sa anemijom indukovanom hemioterapijom

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

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

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

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

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

Na osnovu gore navedenog, u nekim kliničkim situacijama, transfuziji krvi treba dati prednost u lečenju anemije kod pacijenata sa malignim oboljenjem. Odluka o primeni terapije rekombinantnim eritropoetinima treba da se bazira na proceni odnosa korist-rizik kod svakog pacijenta ponaosob, a treba uzeti u obzir i specifični klinički kontekst. Faktore koje treba razmotriti u ovoj proceni uključuju vrstu i stadijum tumora; stepen anemije; očekivano trajanje života; okruženje u kojem se pacijent leči; i želje pacijenta (videti odeljak 5.1).

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

Hirurški pacijenti u programima autologne predonacije

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

Pacijenti planirani za velike elektivne ortopedske hirurške zahvate

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

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

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

Pomoćne supstance

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

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. Ako se epoetin alfa primenjuje istovremeno sa ciklosporinom, vrednosti ciklosporina u krvi treba pratiti i prilagođavati doze ciklosporina u zavisnosti od porasta hematokrita.

Ne postoje dokazi koji ukazuju na interakciju između epoetina alfa i faktora stimulacije granulocitne loze (G-CSF) ili faktora stimulacije granulocitno-makrofagne loze (GM-CSF), u odnosu na hematološku diferencijaciju ili proliferaciju uzoraka biopsije tumora *in vitro*.

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

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 hirurških pacijentkinja koje učestvuju u programu predonacije autologne krvi.

Dojenje

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

Epoetin alfa treba primenjivati sa oprezom kod dojilja. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti/suzdržati se od terapije epoetinom alfa uzimajući u obzir korist dojenja za dete i korist terapije epoetinom alfa za ženu.

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

Plodnost

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

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

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

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

Klasa sistema organa	Učestalost					
	Veoma često	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sistema					Čista aplazija crvenih krvnih zrnaca (PRCA) posredovana antitelima na eritropoetin ^{1, 4} , Trombocitemija ¹	
Poremećaji metabolizma i ishrane			Hiperkalemija ²			
Poremećaji imunskog sistema						Anafilaktička reakcija ⁴ , Preosetljivost ⁴
Poremećaji nervnog sistema		Glavobolja	Konvulzije			
Vaskularni poremećaji		Venska i arterijska tromboza ³ , Hipertenzija				Hipertenzivna kriza ⁴

<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni i poremećaji</i>		Kašalj	Kongestija respiratornog trakta			
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>	Dijareja, mučnina, povraćanje					
<i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i>		Osip				Angioneurotski edem ⁴ , Urtikarija ⁴
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>		Artralgija, bol u kostima, mialgija, bol u ekstremitetima				
<i>Kongenitalni, familijarni i genetski poremećaji</i>						Porfirija ⁴
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>	Pireksija	Drhtavica, oboljenje slično gripu, reakcija na mestu primene injekcije, periferni edem				Neefektivnost leka ⁴

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

² Često kod ispitanika na dijalizi

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

⁴ Opisano u daljem tekstu i/ili u odeljku 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 medicinsku negu, takođe su se javile tokom primene epoetina alfa kod pacijenata sa prethodno normalnim ili niskim krvnim pritiskom. Posebnu pažnju treba obratiti na iznenadne probadajuće glavobolje nalik migreni kao mogućem znaku upozorenja (videti odeljak 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).

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

Pedijatrijska populacija sa hroničnom insuficijencijom bubrega na hemodijalizi

Izloženost pedijatrijskih pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega koji su na hemodijalizi u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja leka u promet je ograničena. Nisu zabeležene neželjene reakcije specifične za pedijatrijsku populaciju koje nisu navedene u tabeli iznad ili koje nisu u skladu sa osnovnim oboljenjem.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0) 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

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 visoke vrednosti hemoglobina može se izvršiti flebotomija. Ako je potrebno, treba pružiti i dodatne potporne mere.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antianemici, ostali antianemijski preparati

ATC šifra: B03XA01

Lek Binocrit je biološki sličan lek.

Mehanizam delovanja

Eritropoetin (EPO) je glikoproteinski hormon koji se primarno stvara u bubrezima kao odgovor na hipoksiju i ključni je regulator stvaranja crvenih krvnih zrnaca. 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 (20000 do 160000 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 crvena krvna zrnca i hemoglobin. Generalno, svi farmakodinamski markeri rastu linearno sa porastom doze i dostižu maksimalan odgovor pri najvišim dozama.

Dalja farmakodinamska ispitivanja istraživala su primenu 40000 i.j. jednom nedeljno u odnosu na 150 i.j./kg, 3 puta nedeljno. Uprkos razlikama u profilima krive koncentracija-vreme, farmakodinamski odgovor (meren promenama procenta retikulocita, hemoglobina i ukupnih crvenih krvnih zrnaca) između ta dva režima bio je sličan. Dodatnim ispitivanjima upoređivana je primena 40000 i.j. epoetina alfa jednom nedeljno i doze u rasponu od 80000 do 120000 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 40000 i.j. jednom nedeljno delotvorniji u stvaranju crvenih krvnih zrnaca 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 porastom broja crvenih krvnih zrnaca, hemoglobina i hematokrita, obično unutar 2-6 nedelja. Odgovor 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 40000 i.j. jednom nedeljno, kod zdravih ispitanika i anemičnih ispitanika sa malignitetom, profili promena procenta retikulocita, hemoglobina i ukupnog broja crvenih krvnih zrnaca 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 40000 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 zrnaca 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 niskom vrednošću hemoglobina (≤ 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 ≤ 13 g/dL pre početka terapije, smanjuje rizik od primanja alogenih transfuzija i ubrzava eritroidni oporavak (povišene 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 epoetinom 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 otvoreni produžetak ispitivanja (engl. *open-label extension study*) koji 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 dozno-zavisni porast vrednosti hematokrita. Sličan stepen porasta vrednosti hematokrita bio je zabeležen 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 višim vrednostima hemoglobina u poređenju sa 97 (14%) od 717 pacijenata u grupi sa nižim vrednostima hemoglobina (odnos rizika [HR] 1,3; 95% CI: 1,0; 1,7; p=0,03).

Kod pacijenata sa hroničnom insuficijencijom bubrega (kod onih na dijalizi i onih koji nisu na dijalizi, koji imaju ili nemaju dijabetes) sprovedene su *post-hoc* analize objedinjenih podataka iz kliničkih ispitivanja ESA. 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 platine. 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 anemičnih pacijenata 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 uspela 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 2833 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 13900 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 13933 pacijenta), dok je kod onkoloških pacijenata koji su primali hemioterapiju, ukupni odnos rizika preživljavanja iznosio 1,04 (95 % CI: 0,97, 1,11; 38 ispitivanja i 10441 pacijent). Meta-analize, takođe, dosledno pokazuju značajno povišen 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 2098 anemičnih žena 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. Medijana preživljavanja bez progresije bolesti (engl. *progression free survival*, PFS), prema proceni istraživača o progresiji bolesti, bila je 7,4 meseci u svakoj grupi (HR 1,09, 95% CI: 0,99, 1,20), ukazujući da cilj studije nije ispunjen. Prilikom preseka kliničkih podataka (engl. *clinical cutoff*), prijavljeno je 1337 smrtnih slučajeva. Medijana ukupnog preživljavanja u grupi koja je dobijala epoetin alfa uz standardnu terapiju bila je 17,2 meseci u poređenju sa 17,4 meseci u grupi koja je dobijala samo standardnu terapiju (HR 1,06, 95% CI: 0,95, 1,18). Značajno manji broj pacijenata dobijao je transfuziju eritrocita u grupi koja je dobijala epoetin alfa uz standardnu terapiju (5,8% prema 11,4%); međutim, značajno veći broj pacijenata imao je trombotičke vaskularne događaje u grupi koja je dobijala epoetin alfa uz standardnu terapiju (2,8% prema 1,4%).

Program autologne predonacije

Dejstvo epoetina alfa na olakšavanje donacije autologne krvi kod pacijenata sa niskim hematokritom ($\leq 39\%$ i bez postojeće anemije zbog nedostatka gvožđa) predviđenih za veliki ortopedski hirurški zahvat,

procenjeno je u dvostruko 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 (≤ 10 g/dL, > 10 do ≤ 13 g/dL i > 13 g/dL).

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

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

Srednja vrednost 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).

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 nisu prethodno bili na dijalizi (n=44), 27 pacijenata su bili na peritonealnoj dijalizi i 2 su bili 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 višim 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 dobijala 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 placebom (primarni parametar praćenja efikasnosti). Pored toga, nije bilo statistički značajne razlike u udelu pacijenata kojima je bila potrebna transfuzija crvenih krvnih zrnaca između grupe koja je dobijala epoetin alfa i grupe koja je dobijala placebo.

U 20-nedeljnoj studiji (n=225), nije uočena značajna razlika u primarnom parametru praćenja efikasnosti, tj. udelu pacijenata kojima je bila potrebna transfuzija crvenih krvnih zrnaca 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 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 40000 i.j. jednom nedeljno, bila je 12,6 mL/h/kg. Srednja vrednost CL/F kod anemičnih onkoloških ispitanika pri režimu doziranja od 150 i.j./kg, 3 puta nedeljno, bila je 45,8 mL/h/kg, a za režim doziranja od 40000 i.j. jednom nedeljno, bila je 11,3 mL/h/kg. Kod većine anemičnih ispitanika sa malignitetom, koji su primali cikličku hemioterapiju, CL/F nakon supkutane primene doza od 40000 i.j. jednom nedeljno i 150 i.j./kg, 3 puta nedeljno, bio je niži u poređenju sa vrednostima kod zdravih ispitanika.

Linearnost/nelinearnost

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

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

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike leka

Epoetin alfa pokazuje dozno-zavisno dejstvo na hematološke parametre, 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 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 test*), hromozomskih aberacija u ćelijama sisara, mikronukeusa kod miševa ili genskih mutacija na HGPRT lokusu.

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

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

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

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).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od svetlosti.

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

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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 oštećena zaštitna folija,
- ako je, ili mislite da je, rastvor slučajno bio zamrznut, ili
- ako je došlo do kvara frižidera.

Napunjeni injekcioni špric je spreman za upotrebu (videti odeljak 4.2). Napunjeni injekcioni špric se ne sme protresati. Injekcioni špric ima utisnute graduisane prstenove da bi se omogućila parcijalna primena leka, ako je potrebno. Svaki graduisani prsten odgovara zapremini od 0,1 mL. Jedan napunjeni injekcioni špric je namenjen samo za jednokratnu upotrebu. Primenite samo jednu dozu leka Binocrit iz svakog injekcionog šprica, uklanjajući višak rastvora pre primene injekcije.

Primena napunjenog injekcionog šprica sa zaštitnim mehanizmom za iglu

Zaštitni poklopac za iglu 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 klip, izvucite iglu iz kože pacijenta. Zaštitni poklopac će prekriti iglu kada otpustite klip.

Primena napunjenog injekcionog šprica bez zaštitnog mehanizma za iglu

Primenite dozu prema standardnom protokolu.

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

7. NOSILAC DOZVOLE

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

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

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

Binocrit®, 6 x (3000 i.j./0,3 mL), rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu:

515-01-04439-17-001

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

515-01-04440-17-001

Binocrit®, 1 x (20000 i.j./0,5 mL), rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu:

515-01-04442-17-001

Binocrit®, 1 x (30000 i.j./0,75 mL), rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu:

515-01-04443-17-001

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

515-01-04445-17-001

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

Datum prve dozvole:

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

Binocrit®, 6 x (3000 i.j./0,3 mL), rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu: 04.02.2013.

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

Binocrit®, 1 x (20000 i.j./0,5 mL), rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu: 04.02.2013.

Binocrit®, 1 x (30000 i.j./0,75 mL), rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu: 04.02.2013.

Binocrit®, 1 x (40000 i.j./1 mL), rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu: 04.02.2013.

Datum obnove dozvole:

Binocrit®, 6 x (2000 i.j./1 mL), rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu: 23.07.2018.

Binocrit®, 6 x (3000 i.j./0,3 mL), rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu: 23.07.2018.

Binocrit®, 6 x (4000 i.j./0,4 mL), rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu: 23.07.2018.

Binocrit®, 1 x (20000 i.j./0,5 mL), rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu: 23.07.2018.

Binocrit®, 1 x (30000 i.j./0,75 mL), rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu: 23.07.2018.

Binocrit®, 1 x (40000 i.j./1 mL), rastvor za injekciju u napunjenom injekcionom špricu: 23.07.2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jul, 2018.