

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

EPREX 40000 UI/ml soluție injectabilă în seringă preumplută

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Epoetină alfa 40000 UI/ml (336 micrograme/ml) produsă pe celule ovariene de hamster chinezesc (CHO) prin tehnologie ADN-recombinant.

O seringă preumplută a 0,5 ml soluție injectabilă conține epoetină alfa 20000 UI (168 micrograme).

O seringă preumplută a 1 ml soluție injectabilă conține epoetină alfa 40000 UI (336 micrograme).

Excipienți cu efect cunoscut: Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pe doză, adică, practic „nu conține sodiu”.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în seringă preumplută.

Soluție limpede, incoloră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

EPREX este indicat pentru tratamentul anemiei simptomatice asociate cu insuficiență renală cronică (IRC):

- la adulți, copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 18 ani, care efectuează hemodializă și la pacienții adulți care efectuează dializă peritoneală.
- la adulți cu insuficiență renală care nu efectuează încă dializă, pentru tratamentul anemiei severe de origine renală însoțită de simptome clinice la pacienți.

EPREX este indicat la adulții cărora li se administrează chimioterapie pentru tumori solide, limfoame maligne sau mielom multiplu și la care efectuarea transfuziei prezintă risc din cauza stării generale a pacientului (de exemplu boli cardiovasculare, anemie pre-existentă la inițierea chimioterapiei) pentru tratamentul anemiei și reducerea necesarului de transfuzii.

EPREX este indicat la adulții aflați într-un program de pre-donare pentru stimularea producerii de sânge autolog. Tratamentul trebuie administrat numai la pacienții cu anemie moderată (limitele

hemoglobinei de 10 până la 13 g/dl [6,2 până la 8,1 mmol/l], fără deficit de fier), dacă procedurile de depozitare a sângelui recoltat nu sunt disponibile sau sunt insuficiente, atunci când este programată o intervenție chirurgicală majoră care necesită un volum mare de sânge (4 sau mai multe unități de sânge pentru femei sau 5 sau mai multe unități pentru bărbați).

EPREX este indicat la adulții fără deficit de fier, înaintea intervențiilor chirurgicale ortopedice majore electiv, care au un risc crescut de a dezvolta complicații post-transfuzionale, pentru a reduce expunerea la transfuzii cu sânge alogen. Utilizarea trebuie limitată la pacienții cu anemie moderată (de exemplu, limitele hemoglobinei de 10 până la 13 g/dl) care nu sunt înscrși într-un program de pre-donare autologă și la care se estimează o pierdere moderată de sânge (de la 900 până la 1800 ml).

EPREX este indicat pentru tratamentul anemiei simptomatice (concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl) la adulți cu sindrom mielodisplazic (SMD) *de novo* cu risc scăzut sau intermediar-1, cu niveluri serice scăzute de eritropoietină (< 200 mU/ml).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Toate celelalte cauze de anemie (deficit de fier, folat sau vitamina B12, intoxicație cu aluminiu, infecție sau inflamație, pierderi de sânge, hemoliză și fibroza măduvei osoase de orice origine) trebuie evaluate și tratate înainte de inițierea tratamentului cu epoetină alfa, și atunci când se decide creșterea dozei. În scopul de a asigura un răspuns optim la epoetina alfa, trebuie să fie asigurat un nivel optim al fierului în depozite și dacă este necesar, administrarea unei cantități suplimentare de fier (vezi pct. 4.4).

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți cu insuficiență renală cronică

Simptomele și sechelele anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și comorbidități asociate; de aceea este necesară monitorizarea evoluției clinice și a stării pacientului de către medic.

Intervalul recomandat al concentrațiilor dorite de hemoglobină este cuprins între 10 g/dl și 12 g/dl (între 6,2 și 7,5 mmol/l). EPREX trebuie administrat pentru a crește concentrația hemoglobinei, dar nu mai mult de 12 g/dl (7,5 mmol/l). Trebuie evitată creșterea hemoglobinei cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-un interval de patru săptămâni. Dacă se întâmplă acest lucru, doza trebuie ajustată corespunzător.

Datorită variabilității intra-individuale, la același pacient pot fi înregistrate ocazional valori ale hemoglobinei superioare sau inferioare intervalului de concentrații dorite ale hemoglobinei. Modificarea valorilor hemoglobinei trebuie corectată prin ajustarea dozei, luând în considerare un interval al concentrațiilor hemoglobinei cuprins între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Trebuie evitate concentrațiile hemoglobinei care depășesc constant 12 g/dl (7,5 mmol/l). Dacă valoarea hemoglobinei crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) pe lună sau dacă valoarea hemoglobinei depășește constant 12 g/dl (7,5 mmol/l), se va reduce doza de epoetină alfa cu 25%. Dacă valoarea hemoglobinei atinge 13 g/dl (8,1 mmol/l), terapia se întrerupe până când valoarea hemoglobinei scade sub 12 g/dl (7,5 mmol/l) și apoi se reia terapia cu EPREX cu o doză cu 25% mai mică față de doza anterioară.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză eficientă aprobată de EPREX necesară pentru controlul adecvat al anemiei și al simptomelor anemiei cu menținerea concentrației hemoglobinei mai mică sau egală cu 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Trebuie luate măsuri de precauție la creșterea dozelor agenților de stimulare a eritropoiezei (ESA - *erythropoiesis-stimulating agent*) la pacienții cu insuficiență renală cronică. La pacienții cu un răspuns slab al hemoglobinei în urma administrării de ESA, trebuie luate în considerare justificări alternative ale răspunsului slab (vezi pct. 4.4 și 5.1).

Tratamentul cu EPREX este împărțit în două etape – faza de corectare și faza de menținere.

Pacienții adulți care efectuează hemodializă

La pacienții care efectuează hemodializă, la care accesul intravenos este deja disponibil, este preferabilă administrarea pe cale intravenoasă.

Faza de corectare

Doza de inițiere recomandată este de 50 UI/kg de 3 ori pe săptămână.

Atunci când este necesar, se recomandă creșterea sau scăderea dozei cu 25 UI/kg (de 3 ori pe săptămână), până când se obține o concentrație de hemoglobină în intervalul dorit cuprins între 10 g/dl și 12 g/dl (între 6,2 și 7,5 mmol/l) (aceasta trebuie efectuată în etape, pe o perioadă de cel puțin patru săptămâni).

Faza de menținere

Doza totală săptămânală recomandată este cuprinsă între 75 UI/kg și 300 UI/kg.

Doza trebuie ajustată în mod corespunzător, pentru a menține valorile hemoglobinei în intervalul dorit între 10 g/dl și 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l).

Pacienții cu valori inițiale foarte mici ale hemoglobinei (< 6 g/dl sau < 3,75 mmol/l) pot avea nevoie de doze de menținere mai mari, comparativ cu cei a căror anemie inițială este mai puțin severă (> 8 g/dl sau > 5 mmol/l).

Pacienții adulți cu insuficiență renală care nu efectuează încă dializă

În cazul în care accesul intravenos nu este disponibil, EPREX poate fi administrat subcutanat.

Faza de corectare

Doza inițială este de 50 UI/kg, de 3 ori pe săptămână, urmată dacă este necesar, de o creștere a dozei în etape de câte 25 UI/kg pentru fiecare creștere (de 3 ori pe săptămână), până la obținerea obiectivului dorit (acest lucru trebuie realizat în etape, pe o perioadă de cel puțin patru săptămâni).

Faza de menținere

În timpul fazei de menținere, EPREX se poate administra fie de 3 ori pe săptămână, fie în cazul administrării subcutanate, o dată pe săptămână sau o dată la 2 săptămâni.

Doza și intervalul posologic trebuie ajustate corespunzător pentru a menține valorile hemoglobinei în intervalul dorit: între 10 g/dl și 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l). Extinderea intervalului posologic poate necesita o creștere a dozelor.

Doza maximă nu trebuie să depășească 150 UI/kg, de 3 ori pe săptămână, 240 UI/kg (până la maximum 20000 UI) o dată pe săptămână sau 480 UI/kg (până la maximum 40000 UI) o dată la două săptămâni.

Pacienții adulți care efectuează dializă peritoneală

În cazul în care accesul intravenos nu este deja disponibil, EPREX poate fi administrat subcutanat.

Faza de corectare

Doza inițială este de 50 UI/kg, de 2 ori pe săptămână.

Faza de menținere

Doza de menținere recomandată este cuprinsă între 25 UI/kg și 50 UI/kg, de 2 ori pe săptămână, în 2 administrări injectabile egale.

Doza trebuie ajustată în mod corespunzător, pentru a menține valorile hemoglobinei în intervalul dorit între 10 g/dl și 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l).

Tratamentul pacienților adulți cu anemie indusă de chimioterapie

Simptomele și sechelele anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și complicațiile generale ale bolii; ca urmare, este necesară monitorizarea evoluției clinice și a stării pacientului de către medic.

EPREX trebuie administrat la pacienții cu anemie (de exemplu, concentrația hemoglobinei \leq 10g/dl (6,2 mmol/l)).

Doza inițială este de 150 UI/kg, administrată subcutanat, de 3 ori pe săptămână.

Alternativ, EPREX poate fi administrat în doză inițială de 450 UI/kg, subcutanat, o dată pe săptămână.

Doza trebuie ajustată în mod corespunzător, pentru a menține valorile hemoglobinei în intervalul dorit între 10 g/dl și 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l).

Datorită variabilității intra-individuale, la același pacient pot fi înregistrate ocazional valori ale hemoglobinei superioare sau inferioare intervalului de concentrații dorite ale hemoglobinei. Modificarea valorilor hemoglobinei trebuie corectată prin ajustarea dozei, luând în considerare un interval al concentrațiilor hemoglobinei cuprins între 10 g/dl (6,2 mmol/l) și 12 g/dl (7,5 mmol/l). Trebuie evitată menținerea concentrației hemoglobinei peste 12 g/dl (7,5 mmol/l); dacă concentrația hemoglobinei depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), doza trebuie ajustată conform indicațiilor de mai jos.

Dacă concentrația hemoglobinei a crescut cu cel puțin 1 g/dl (0,62 mmol/l) sau numărul de reticulocite a crescut cu \geq 40000 celule/ μ l față de valorile inițiale după 4 săptămâni de tratament, doza trebuie menținută la 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână sau 450 UI/kg o dată pe săptămână.

Dacă concentrația hemoglobinei a crescut cu $<$ 1 g/dl ($<$ 0,62 mmol/l) și numărul de reticulocite a crescut cu $<$ 40000 celule/ μ l față de valorile inițiale, se crește doza la 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână. Dacă după încă 4 săptămâni de tratament cu doza de 300 UI/kg administrată de 3 ori pe săptămână, concentrația hemoglobinei a crescut cu \geq 1 g/dl (\geq 0,62 mmol/l) sau numărul de reticulocite a crescut cu \geq 40000 celule/ μ l, doza trebuie menținută la 300 UI/kg de 3 ori pe săptămână.

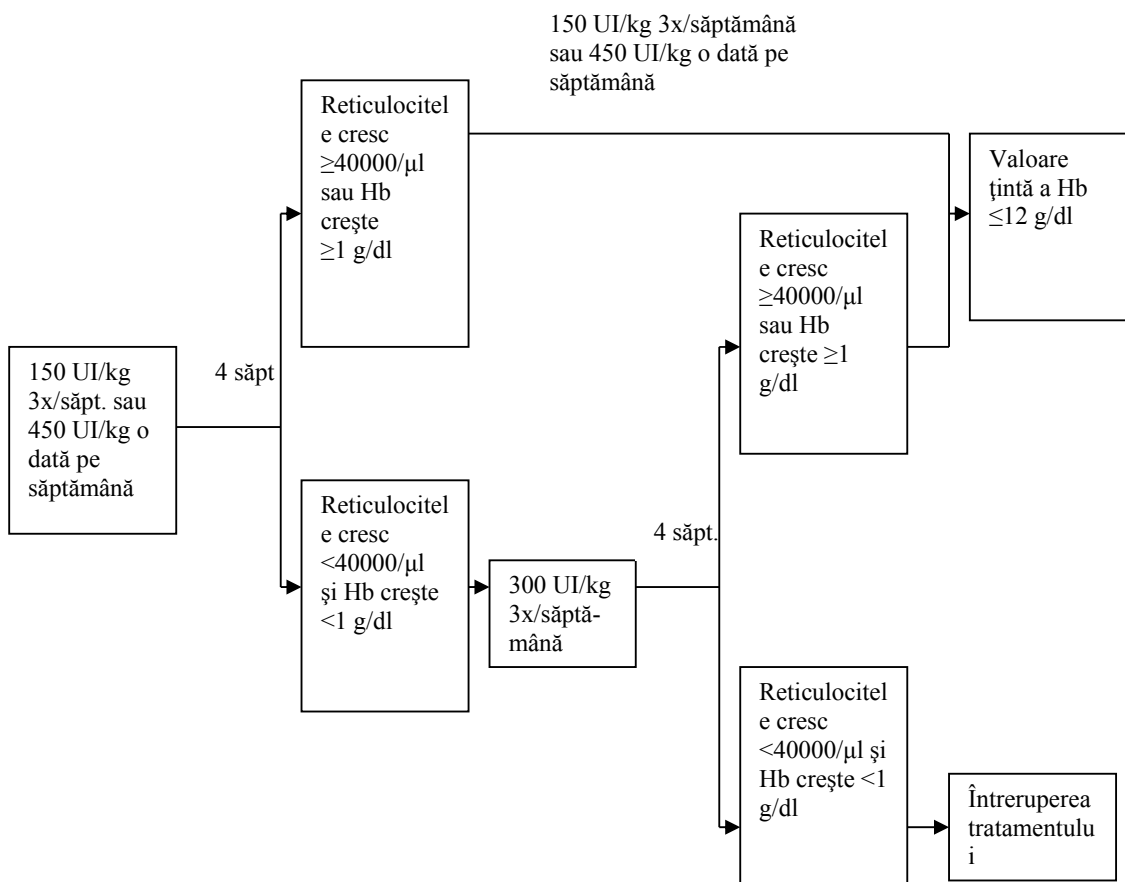
Dacă concentrația hemoglobinei a crescut cu $<$ 1 g/dl ($<$ 0,62 mmol/l) și numărul de reticulocite a crescut cu $<$ 40000 celule/ μ l față de valorile inițiale, răspunsul la tratament este puțin probabil și tratamentul trebuie întrerupt.

Ajustarea dozei pentru menținerea concentrațiilor de hemoglobină între 10 g/dl și 12 g/dl

Dacă concentrația hemoglobinei crește cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) pe lună sau dacă concentrația hemoglobinei depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l), se reduce doza de EPREX cu aproximativ 25 până la 50%.

Dacă concentrația hemoglobinei depășește 13 g/dl (8,1 mmol/l), se întrerupe tratamentul până când concentrația hemoglobinei scade sub 12 g/dl (7,5 mmol/l) și apoi se reia tratamentul cu EPREX cu o doză cu 25% mai mică decât doza administrată anterior.

Schema terapeutică recomandată este descrisă în următoarea diagramă:



Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a fi siguri că se utilizează cea mai mică doză aprobată de agent de stimulare a eritropoiezei (*erythropoiesis-stimulating agent*, ESA) ce asigură controlul adecvat al simptomelor anemiei.

Terapia cu EPREX trebuie continuată până la o lună după terminarea chimioterapiei.

Tratamentul pacienților adulți programați pentru intervenții chirurgicale incluși într-un program de pre-donare autologă

Pacienții cu anemie ușoară (hematocrit cuprins între 33 și 39%) care necesită un pre-depozit de ≥ 4 unități de sânge, trebuie tratați cu EPREX 600 UI/kg intravenos, de 2 ori pe săptămână, timp de 3 săptămâni preoperator. EPREX trebuie administrat după finalizarea procedurii de donare de sânge.

Tratamentul pacienților adulți programați pentru operații ortopedice electiv majore

Doza recomandată este de 600 UI/kg EPREX administrat subcutanat, săptămânal, timp de 3 săptămâni (zilele - 21, - 14 și - 7) preoperator și în ziua intervenției chirurgicale.

În cazurile în care există un motiv medical de a scurta timpul preoperator la mai puțin de trei săptămâni, se vor administra subcutanat 300 UI/kg EPREX zilnic, timp de 10 zile consecutiv preoperator, în ziua intervenției chirurgicale și timp de patru zile imediat postoperator.

Dacă în perioada preoperatorie se ating valori ale Hb de 15 g/dl sau mai mari, administrarea de EPREX trebuie oprită și nu trebuie administrate alte doze.

Tratamentul pacienților adulți cu SMD cu risc scăzut sau intermediar-1

EPREX trebuie administrat pacienților cu anemie simptomatică (de exemplu, concentrația hemoglobinei ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

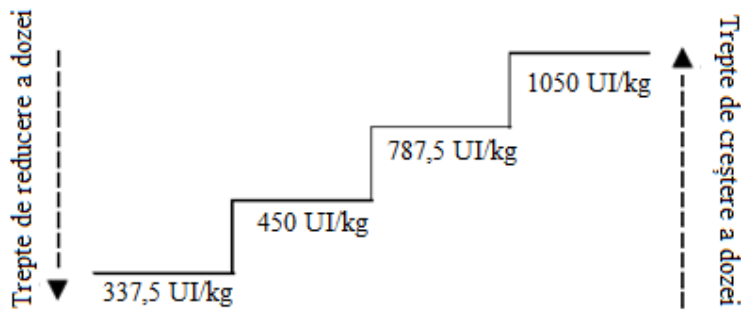
Doza inițială recomandată de EPREX este de 450 UI/kg (doza maximă totală este de 40000 UI) administrată subcutanat o dată pe săptămână, cu minim 5 zile între doze.

Doza trebuie ajustată corespunzător pentru a menține concentrația hemoglobinei în intervalul 10 g/dl - 12 g/dl (6,2 mmol/l - 7,5 mmol/l). Se recomandă evaluarea răspunsului eritroid inițial după 8 până la 12 săptămâni de la inițierea tratamentului. Creșterile sau scăderile dozei trebuie efectuate gradat, cu câte o treaptă de dozare o dată (vezi diagrama de mai jos). Trebuie evitată o creștere a concentrației de hemoglobină peste 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Creșterea dozei: Doza nu trebuie crescută peste maxim 1050 UI/kg pe săptămână (doza totală 80000 UI). Dacă pacientul nu răspunde corespunzător sau concentrația hemoglobinei scade cu ≥ 1 g/dl după reducerea dozei, doza trebuie crescută cu o treaptă de dozare.

Trebuie lăsat un interval de minim 4 săptămâni între creșterile dozei.

Mentținerea și scăderea dozei: Tratamentul cu epoetină alfa trebuie amânat în cazul în care concentrația hemoglobinei depășește 12 g/dl (7,5 mmol/l). În momentul în care nivelul hemoglobinei este < 11 g/dl, administrarea dozei poate fi reluată la aceeași treaptă de dozare sau la o treaptă de dozare inferioară, în conformitate cu decizia medicului. Scăderea dozei cu o singură treaptă inferioară trebuie luată în considerare dacă se produce o creștere rapidă a concentrației de hemoglobină (> 2 g/dl pe parcursul a 4 săptămâni).



Simptomele anemiei și sechelele pot varia cu vârsta, sexul și comorbiditățile asociate; este necesară o evaluare de către medic a evoluției clinice individuale și a stării pacientului.

Copii și adolescenți

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții cu insuficiență renală cronică care efectuează hemodializă

Simptomele și sechelele anemiei pot varia în funcție de vârstă, sex și comorbidități asociate; de aceea este necesară monitorizarea evoluției clinice și a stării pacientului de către medic.

Intervalul recomandat al concentrațiilor de hemoglobină la pacienții copii și adolescenți este cuprins între 9,5 g/dl și 11 g/dl (între 5,9 și 6,8 mmol/l). EPREX trebuie administrat pentru a crește concentrația hemoglobinei, dar nu mai mult de 11 g/dl (6,8 mmol/l). Trebuie evitată creșterea concentrației de hemoglobină cu mai mult de 2 g/dl (1,25 mmol/l) într-un interval de patru săptămâni. Dacă se întâmplă acest lucru, doza trebuie ajustată corespunzător.

Pacienții trebuie atent monitorizați pentru a se asigura faptul că este utilizată cea mai mică doză aprobată de EPREX necesară pentru controlul adecvat al anemiei și al simptomelor anemiei.

Tratamentul cu EPREX este împărțit în două etape - faza de corectare și faza de menținere.

La pacienții copii și adolescenți care efectuează hemodializă și la care accesul intravenos este deja disponibil, este preferabilă administrarea pe cale intravenoasă.

Faza de corectare

Doza inițială este de 50 UI/kg de 3 ori pe săptămână, administrată intravenos.

Atunci când este necesar, se recomandă creșterea sau scăderea dozei cu 25 UI/kg (de 3 ori pe săptămână), până când se obține o concentrație de hemoglobină în intervalul dorit cuprins între 9,5 g/dl și 11 g/dl (între 5,9 și 6,8 mmol/l) (aceasta trebuie efectuată în etape, pe o perioadă de cel puțin patru săptămâni).

Faza de menținere

Doza trebuie ajustată în mod corespunzător, pentru a menține valorile hemoglobinei în intervalul dorit între 9,5 și 11 g/dl (5,9 - 6,8 mmol/l).

În general, copiii cu greutatea sub 30 kg necesită doze de menținere mai mari decât copiii cu greutatea peste 30 kg, adolescenții și adulții.

Pacienții copii și adolescenți cu valori inițiale foarte mici ale hemoglobinei (< 6,8 g/dl sau < 4,25 mmol/l) pot necesita doze de menținere mai mari decât pacienții cu valori inițiale ale hemoglobinei mai mari (> 6,8 g/dl sau > 4,25 mmol/l).

Anemia la pacienții cu insuficiență renală cronică înainte de inițierea dializei sau care efectuează dializă peritoneală

Nu au fost stabilite siguranța și eficacitatea administrării EPREX la pacienții cu insuficiență renală cronică cu anemie înainte de inițierea dializei sau care efectuează dializă peritoneală. Datele disponibile în prezent privind administrarea subcutanată a EPREX la aceste categorii de pacienți sunt descrise la pct. 5.1, dar nu se pot face recomandări privind dozele.

Tratamentul copiilor și adolescenților cu anemie indusă de chimioterapie

Siguranța și eficacitatea EPREX la pacienții copii și adolescenți cărora li se administrează chimioterapie nu au fost stabilite (vezi pct. 5.1).

Tratamentul copiilor și adolescenților programați pentru intervenții chirurgicale incluși într-un program de pre-donare autologă

Siguranța și eficacitatea EPREX la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Tratamentul copiilor și adolescenților programați pentru operații ortopedice electiv majore

Siguranța și eficacitatea EPREX la copii și adolescenți nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Precauții care trebuie luate înainte de manipularea sau administrarea medicamentului

Înainte de utilizare, seringă preumplută cu EPREX trebuie lăsată în repaus până când aceasta ajunge la temperatura camerei. Această etapă durează de obicei între 15 și 30 de minute.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienți adulți cu insuficiență renală cronică

La pacienții cu insuficiență renală cronică la care accesul intravenos este disponibil în mod obișnuit (pacienții care efectuează hemodializă) este de preferat administrarea EPREX pe cale intravenoasă.

În cazul în care accesul intravenos nu este deja disponibil (pacienții care nu fac încă dializă și pacienții care efectuează dializă peritoneală), EPREX poate fi administrat sub formă de injecție subcutanată.

Tratamentul pacienților adulți cu anemie indusă de chimioterapie

EPREX trebuie administrat prin injecție subcutanată.

Tratamentul pacienților adulți programați pentru intervenții chirurgicale incluși într-un program de pre-donare autologă

EPREX trebuie administrat pe cale intravenoasă.

Tratamentul pacienților adulți programați pentru operații ortopedice electiv majore

EPREX trebuie administrat prin injecție subcutanată.

Tratamentul pacienților adulți cu SMD cu risc redus sau intermediar-1

EPREX trebuie administrat prin injecție subcutanată.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică și care efectuează hemodializă

La pacienții copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică la care accesul intravenos este disponibil în mod obișnuit (pacienții care efectuează hemodializă) este de preferat administrarea EPREX pe cale intravenoasă.

Administrarea intravenoasă

Administrarea se face timp de cel puțin unu până la cinci minute, în funcție de doza totală. La pacienții hemodializați, o injecție în bolus poate fi administrată în timpul ședinței de dializă, printr-un port venos adecvat în linia de dializă. Alternativ, injecția poate fi administrată la sfârșitul ședinței de dializă prin fistula tubului, urmată de 10 ml de soluție salină izotonă, pentru clătirea tubului și asigurarea injectării satisfăcătoare a medicamentului în circulație (a se vedea Doze, ***Pacienții adulți care efectuează hemodializă***).

Este de preferat o administrare mai lentă la pacienții care prezintă ca reacție la tratament simptome pseudogripale (vezi pct. 4.8).

A nu se administra EPREX prin perfuzie intravenoasă sau în asociere cu alte soluții medicamentoase.

Administrarea subcutanată

În general, nu trebuie depășit un volum maxim de 1 ml pentru fiecare loc de injectare. În cazul unor volume mai mari, trebuie alese mai multe locuri de injectare.

Injecțiile trebuie administrate la nivelul membrelor sau al peretelui abdominal anterior.

În situațiile în care medicul decide că un pacient își poate administra subcutanat EPREX sau persoana care îngrijește pacientul poate administra EPREX în regim de siguranță și în mod eficace, trebuie recomandate instrucțiunile de dozare și administrare corespunzătoare.

Ca și în cazul altor produse injectabile, soluția trebuie verificată să nu prezinte impurități sau modificări de culoare.

Marcaje pentru gradare

Eticheta seringii conține marcaje pentru gradare numerotate pentru a garanta administrarea unei părți a dozei (vezi pct. 6.6). Cu toate acestea, produsul este destinat exclusiv unei singure utilizări. Trebuie luată doar o singură doză de EPREX din fiecare seringă.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienților care dezvoltă aplazie eritrocitară pură (AEP) în urma terapiei cu oricare formă de epoetină, nu trebuie să li se administreze EPREX sau oricare altă eritropoietină (vezi pct. 4.4 - Aplazie eritrocitară pură).
- Hipertensiune arterială necontrolată.
- Toate contraindicațiile asociate programelor de pre-donare de sânge autolog trebuie respectate la pacienții care primesc suplimentar EPREX.
- La pacienții programați pentru intervenție chirurgicală ortopedică elective majoră și care nu au participat la un program de pre-donare de sânge autolog, administrarea EPREX este contraindicată în cazul în care acești pacienți prezintă boli coronariene severe, boli ale arterelor periferice, ale vaselor carotidiene sau cerebrale, incluzând pacienții cu infarct miocardic recent sau accident vascular cerebral.
- Pacienți la care urmează să se efectueze intervenții chirurgicale și care, indiferent de motiv, nu pot utiliza profilactic medicație antitrombotică adecvată.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Generalități

La toți pacienții care utilizează epoetină alfa trebuie monitorizată atent tensiunea arterială și dacă este necesar, controlată în mod adecvat. Epoetina alfa trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu hipertensiune arterială netratată, tratată necorespunzător sau slab controlată terapeutic. Poate fi necesar să se inițieze sau să se intensifice tratamentul antihipertensiv. Dacă tensiunea arterială nu poate fi controlată, tratamentul cu epoetină alfa trebuie întrerupt.

În timpul tratamentului cu epoetină alfa, la pacienții cu valori inițial normale sau scăzute ale tensiunii arteriale, au apărut de asemenea crize hipertensive cu encefalopatie și convulsii, care au necesitat atenția imediată a unui medic și tratament medical de urgență. O atenție deosebită trebuie acordată cefaleei brusc instalate de tip criză migrenoasă ca posibil semn de avertizare (vezi pct. 4.8).

Epoetina alfa trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu epilepsie, antecedente de convulsii sau afecțiuni medicale asociate cu predispoziție pentru activitate convulsivă, precum infecții ale SNC sau metastaze cerebrale.

Epoetina alfa trebuie utilizată cu prudență la pacienții cu insuficiență hepatică cronică. Siguranța administrării epoetinei alfa la pacienții cu disfuncție hepatică nu a fost stabilită.

A fost observată o creștere a incidenței evenimentelor vasculare trombotice (EVT) la pacienții cărora li se administrează ESA (vezi pct. 4.8). Acestea includ tromboze venoase, arteriale și embolie (inclusiv unele cu rezultat letal), precum tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară, tromboză retiniană și infarct miocardic. În plus, au fost raportate accidente vasculare cerebrale (inclusiv infarct cerebral, hemoragie cerebrală și atacuri ischemice tranzitorii).

Riscul raportat al acestor EVT trebuie evaluat cu atenție în comparație cu beneficiile care urmează să fie derivate din tratamentul cu epoetină alfa, mai ales la pacienții cu factori de risc pre-existenți pentru EVT, inclusiv obezitatea și antecedentele de EVT (tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară și accident vascular cerebral).

La toți pacienții, trebuie atent monitorizate concentrațiile plasmatice ale hemoglobinei, din cauza unui risc potențial crescut de apariție a evenimentelor tromboembolice și a rezultatelor letale, risc care apare atunci când valorile hemoglobinei sunt superioare intervalelor indicate pentru utilizare.

În timpul tratamentului cu epoetină alfa poate să apară o creștere moderată, dependentă de doză și în limitele normale, a numărului de trombocite. Aceasta va regresa pe parcursul continuării tratamentului. În plus, a fost raportată trombocitemie, care depășește valorile normale. Se recomandă monitorizarea regulată a trombocitelor în primele 8 săptămâni de tratament.

Toate celelalte cauze de anemie (deficit de fier, de folat sau de vitamina B12, intoxicație cu aluminiu, infecție sau inflamație, pierderi de sânge, hemoliză și fibroză a măduvei osoase de orice cauză) trebuie evaluate și tratate înainte de inițierea tratamentului cu epoetină alfa și atunci când se impune creșterea dozei. În cele mai multe cazuri, valorile plasmatice ale feritinei scad simultan cu creșterea volumului celular. Pentru a asigura un răspuns optim la epoetină alfa, trebuie asigurate depozite adecvate de fier și dacă este necesar, trebuie administrat fier suplimentar (vezi pct. 4.2):

- Pentru pacienții cu insuficiență renală cronică, suplimentele de fier (fier elemental 200 - 300 mg/zi administrat oral pentru adulți și 100 - 200 mg/zi oral pentru copii și adolescenți), se recomandă dacă valorile feritinei serice sunt sub 100 ng/ml.
- Pentru pacienții cu cancer și cu o saturație a transferinei sub 20% este recomandat un aport suplimentar de fier (fier elemental administrat pe cale orală cu o doză de 200 - 300 mg/zi).
- Pentru pacienții incluși într-un program de pre-donare autologă, trebuie administrat aport suplimentar de fier (fier elemental administrat pe cale orală cu o doză de 200 mg/zi) cu câteva săptămâni înainte de începerea depozitării prealabile de sânge autolog în scopul obținerii unor depozite mari de fier înaintea începerii tratamentului cu epoetină alfa și pe întreaga durată a tratamentului cu epoetină alfa.
- Pentru pacienții programați pentru operații ortopedice electivă majore, trebuie administrat aport suplimentar de fier (fier elemental administrat pe cale orală cu o doză de 200 mg/zi) pe întreaga durată a tratamentului cu epoetină alfa. Dacă este posibil, suplimentarea cu fier trebuie inițiată înaintea începerii terapiei cu epoetină alfa, pentru a obține depozite de fier adecvate.

Foarte rar, la pacienții tratați cu epoetină alfa a fost observată apariția sau exacerbarea porfiriei. Epoetina alfa trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu porfirie.

Reacții adverse cutanate severe (RACS) incluzând sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și necroliza epidermică toxică (NET), care pot pune viața în pericol și pot fi letale, au fost raportate în asociere cu tratamentul cu epoetină. Cazurile mai grave au fost observate în cazul epoetinelor cu acțiune prelungită.

În momentul prescrierii, pacienții trebuie informați în legătură cu semnele și simptomele și trebuie monitorizați cu atenție pentru a se observa reacțiile adverse cutanate. Dacă apar semne și simptome sugestive pentru aceste reacții, administrarea EPREX trebuie întreruptă imediat și trebuie luat în considerare un tratament alternativ.

Dacă pacientul dezvoltă o reacție cutanată severă, cum ar fi SSJ sau NET din cauza utilizării EPREX, tratamentul cu EPREX nu mai trebuie reluat niciodată la acest pacient.

În scopul îmbunătățirii trasabilității agenților de stimulare a eritropoiezei (*erythropoiesis-stimulating agent*, ESA), în dosarul pacientului trebuie clar înregistrată (sau declarată) denumirea comercială a ESA administrat, precum și numărul de lot.

Pacienții trebuie schimbați de la tratamentul cu un ESA la altul numai sub supraveghere corespunzătoare.

Aplazie eritrocitară pură

Aplazia eritrocitară pură (AEP) mediată de anticorpi a fost raportată după luni sau ani de tratament cu epoetină alfa.

De asemenea, au fost raportate cazuri la pacienții cu hepatită C tratați cu interferon și ribavirină, cărora li s-a administrat concomitent ESA. Epoetina alfa nu este aprobată pentru tratamentul anemiei asociate cu hepatita C.

La pacienții la care s-a observat o scădere bruscă a eficacității, definită printr-o scădere a valorilor hemoglobinei (între 1 și 2 g/dl pe lună) și care prezintă un necesar crescut de transfuzii de sânge, trebuie urmărite numărul de reticulocite și cauzele tipice de lipsă a răspunsului (de exemplu, deficit de fier, de folat sau de vitamina B12, intoxicație cu aluminiu, infecție sau inflamație, pierdere de sânge, hemoliză sau fibroză a măduvei osoase de orice cauză).

O scădere paradoxală a concentrațiilor hemoglobinei și apariția anemiei severe asociată cu un număr redus de reticulocite trebuie să determine întreruperea tratamentului cu epoetină alfa și efectuarea testului pentru anticorpi anti-eritropoietină. De asemenea, trebuie luat în considerare un examen al măduvei osoase, pentru a stabili diagnosticul de AEP.

Nu trebuie inițiat niciun tratament cu alt ESA, din cauza riscului de reacție încrucișată.

Tratamentul anemiei simptomatice la pacienții adulți, copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică

La pacienții cu insuficiență renală cronică cărora li se administrează tratament cu epoetină alfa, trebuie măsurate concentrațiile plasmatiche ale hemoglobinei în mod regulat, până la atingerea unor valori stabile, iar apoi în mod periodic.

La pacienții cu insuficiență renală cronică, rata de creștere a hemoglobinei trebuie să fie de aproximativ 1 g/dl (0,62 mmol/l) pe lună și nu trebuie să depășească 2 g/dl (1,25 mmol/l) pe lună, pentru a minimiza riscurile de creștere a hipertensiunii arteriale.

La pacienții cu insuficiență renală cronică, menținerea concentrației de hemoglobină nu trebuie să depășească limita superioară a concentrației de hemoglobină din intervalul de concentrații recomandat la punctul 4.2. În studiile clinice, a fost observat un risc crescut de deces și evenimente cardiovasculare grave, atunci când s-au administrat ESA pentru a atinge un nivel de concentrație al hemoglobinei mai mare de 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studiile clinice controlate nu au arătat beneficii semnificative care să poată fi atribuite administrării de epoetină, când concentrația hemoglobinei crește peste valoarea necesară pentru a controla simptomele anemiei și a evita transfuzia de sânge.

Este necesară prudență la creșterea dozelor de EPREX la pacienții cu insuficiență renală cronică, deoarece dozele cumulative mari pot fi asociate cu un risc crescut de mortalitate, evenimente cardiovasculare grave și evenimente vasculare cerebrale grave. La pacienții cu un răspuns slab al hemoglobinei la epoetine, trebuie luate în considerare justificări alternative ale răspunsului slab (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Pacienții cu insuficiență renală cronică cărora li se administrează epoetină alfa pe cale subcutanată, trebuie monitorizați regulat pentru pierderea eficacității tratamentului, definită ca absența răspunsului sau obținerea unui răspuns diminuat la tratamentul cu epoetină alfa la pacienții care au răspuns anterior la o astfel de terapie. Aceasta se caracterizează printr-o scădere susținută a valorilor hemoglobinei, în ciuda creșterii dozei de epoetină alfa (vezi pct. 4.8).

Este posibil ca la unii pacienți cu intervale de dozare pentru epoetină alfa mai extinse (mai mari de o dată pe săptămână) să nu se mențină concentrații de hemoglobină adecvate (vezi pct. 5.1) și poate fi necesară o creștere a dozei de epoetină alfa. Valoarea hemoglobinei trebuie monitorizată regulat.

La pacienții hemodializați au apărut tromboze de șunt, în special la pacienții care au predispoziție de hipotensiune arterială sau care prezintă complicații la nivelul fistulelor arteriovenoase (de exemplu stenoze, anevrisme, etc). La acești pacienți se recomandă un control prealabil al șuntului și profilaxia trombozei, de exemplu prin administrarea de acid acetilsalicilic.

În cazuri izolate a fost observată hiperkaliemie, deși relația de cauzalitate nu a fost stabilă. Electroliții serici trebuie monitorizați la pacienții cu insuficiență renală cronică. În cazul în care este detectată o valoare crescută sau în creștere a potasiului seric, atunci pe lângă tratamentul adecvat pentru hiperkaliemie, trebuie avută în vedere oprirea administrării epoetinei alfa până când nivelul potasiului seric a fost corectat.

O creștere a dozei de heparină în timpul hemodializei este frecvent necesară în timpul tratamentului cu epoetină alfa ca rezultat al creșterii în volum a celulelor. Este posibilă ocluzia sistemului de dializă dacă heparinizarea nu este optimă.

Pe baza informațiilor disponibile până în prezent, corectarea anemiei cu epoetină alfa nu accelerează rata progresiei insuficienței renale la pacienții adulți cu insuficiență renală care nu efectuează încă dializă.

Tratamentul pacienților cu anemie indusă de chimioterapie

La pacienții cu neoplasm cărora li se administrează epoetină alfa, nivelul hemoglobinei trebuie să fie determinat în mod regulat până când este atins un nivel stabil, iar apoi în mod periodic.

Epoetinele sunt factori de creștere care stimulează, în primul rând, producerea de celule roșii sanguine. Receptorii de eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unui număr variat de celule tumorale. Ca și în cazul celorlalți factori de creștere, există preocupări privind faptul că epoetinele pot stimula creșterea tumorilor.

Rolul ESA asupra progresiei tumorii sau reducerea supraviețuirii fără progresia bolii nu poate fi exclus. În studii clinice controlate, utilizarea de epoetină alfa și a altor ESA a fost asociată cu un control loco-regional scăzut al tumorii sau cu reducerea supraviețuirii globale:

- control loco-regional scăzut la pacienții cu neoplasme avansate ale capului și gâtului supuși radioterapiei, atunci când aceste medicamente se administrează pentru a obține o valoare a hemoglobinei mai mare de 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- scurtare a supraviețuirii generale și creștere a numărului de decese atribuite progresiei bolii la 4 luni, la pacienții cu cancer mamar metastatic care au urmat chimioterapie, atunci când aceste medicamente sunt administrate pentru a obține o valoare a hemoglobinei cuprinsă în intervalul 12 - 14 g/dl (7,5 până la 8,7 mmol/l),
- risc crescut de deces, atunci când aceste medicamente sunt administrate pentru a obține o valoare a hemoglobinei de 12 g/dl (7,5 mmol/l) la pacienții cu afecțiuni maligne active care nu

au primit nici chimioterapie, nici radioterapie. ESA nu sunt indicați pentru utilizare la acest grup de pacienți.

- o creștere observată de 9% a riscului de progresie a bolii sau deces în grupul tratat cu epoetină alfa plus tratament standard, provenită dintr-o analiză primară, și o creștere de 15% a riscului care nu poate fi exclusă din punct de vedere statistic la pacienții cu cancer mamar metastatic care au urmat chimioterapie, atunci când aceste medicamente sunt administrate pentru a atinge o valoare a hemoglobinei cuprinsă între 10 și 12 g/dl (6,2 până la 7,5 mmol/l).

În contextul de mai sus, în unele situații clinice, tratamentul preferat pentru abordarea terapeutică a anemiei la pacienții cu neoplasm trebuie să fie transfuziile sanguine. Decizia de administrare a tratamentului cu eritropoietine recombinante trebuie să se bazeze pe o evaluare a beneficiilor comparativ cu riscurile, pentru fiecare pacient în parte, luând în considerare contextul clinic specific. În cadrul acestei evaluări trebuie incluși următorii factori: tipul și stadiul tumorii, gradul anemiei, speranța de viață, mediul în care este tratat pacientul și preferința pacientului (vezi pct. 5.1).

La pacienții cu neoplasm cărora li se administrează chimioterapie, trebuie avută în vedere o întârziere de 2 - 3 săptămâni între administrarea de ESA și apariția eritrocitelor induse de eritropoietină, atunci când se evaluează dacă terapia cu epoetină alfa este adecvată (pacientul este expus riscului de a i se face transfuzii).

Pacienți programați pentru intervenție chirurgicală incluși în programe de pre-donare de sânge autolog

Trebuie respectate toate atenționările și precauțiile speciale asociate cu programele de pre-donare de sânge autolog, în special înlocuirea de rutină a volumului sanguin.

Pacienții programați pentru intervenții chirurgicale ortopedice electiv majore

În procedurile peri-operatorii trebuie întotdeauna utilizate practicile unui bun management al sângelui.

Pacienții programați pentru intervenții ortopedice electiv majore trebuie să urmeze un tratament antitrombotic profilactic corespunzător, deoarece pot să apară evenimente trombotice și vasculare, în special la cei cu afecțiuni cardiovasculare preexistente. În plus, la pacienții cu predispoziție pentru tromboză venoasă profundă (TVP) sunt necesare precauții speciale. Mai mult, la pacienții cu valori inițiale ale hemoglobinei > 13 g/dl, nu poate fi exclusă posibilitatea ca tratamentul cu epoetină alfa să se asocieze cu un risc crescut pentru evenimente trombotice/vasculare postoperatorii. Ca urmare, epoetina alfa nu trebuie administrată la pacienții cu valori inițiale ale hemoglobinei > 13 g/dl.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu există dovezi care să indice că tratamentul cu epoetină alfa modifică metabolizarea altor medicamente. Medicamentele care scad eritropoieza pot să scadă și răspunsul la epoetină alfa.

Deoarece ciclosporina se leagă de hematii, există un potențial de interacțiune medicamentoasă. Dacă epoetina alfa este administrată concomitent cu ciclosporina, trebuie monitorizate concentrațiile plasmatiche ale ciclosporinei, iar doza de ciclosporină trebuie ajustată odată cu creșterea hematocritului.

Nu există dovezi care să indice o interacțiune între epoetina alfa și G-CSF (factor de stimulare a coloniilor granulocitare) sau GM-CSF (factor de stimulare a coloniilor macrofagice-granulocitare) cu privire la diferențierea hematologică sau proliferarea *in vitro* a eșantioanelor tumorale obținute prin biopsii.

La pacienții adulți femei cu neoplasm de sân cu metastaze, administrarea subcutanată de epoetină alfa 40000 UI/ml concomitent cu trastuzumab 6 mg/kg nu a avut efect asupra farmacocineticii trastuzumabului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există studii controlate, adecvate privind utilizarea la gravide. Studiile la animale au evidențiat toxicitate asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). În consecință, epoetina alfa trebuie utilizată la paciențele gravide doar dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial pentru făt. Utilizarea epoetinei alfa nu este recomandată la paciențele gravide care sunt programate pentru o intervenție chirurgicală și care participă într-un program preoperator de pre-donare de sânge autolog.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă epoetina alfa exogenă este excretată în laptele uman. Epoetina alfa trebuie utilizată cu precauție la femeile care alăptează. Decizia privind continuarea/întreruperea alăptării sau continuarea/întreruperea terapiei cu epoetina alfa va fi luată după evaluarea raportului dintre beneficiul alăptării naturale pentru sugar și beneficiile terapiei cu epoetina alfa pentru mamă.

Utilizarea epoetinei alfa nu este recomandată la paciențele care alăptează, care sunt programate pentru o intervenție chirurgicală și care participă la un program de pre-donare de sânge autolog.

Fertilitatea

Nu există studii de evaluare a efectelor potențiale ale epoetinei alfa asupra fertilității bărbaților și femeilor.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cea mai frecventă reacție adversă în timpul tratamentului cu epoetină alfa este creșterea tensiunii arteriale, dependentă de doză sau agravarea hipertensiunii arteriale preexistente. Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale, în special la începutul tratamentului (vezi pct. 4.4).

Cele mai frecvente reacții adverse observate în studiile clinice cu epoetină alfa sunt diaree, greață, vărsături, pirexie și cefalee. Simptomele asemănătoare gripei pot să apară în special la începutul tratamentului.

La pacienții adulți cu insuficiență renală incluși în studii clinice cu lărgirea intervalului de dozare, la care nu s-a instituit încă dializa, au fost raportate congestia tractului respirator, ce include evenimente precum congestia tractului respirator superior, congestie nazală și rinofaringita.

La pacienții care au primit ESA a fost raportată creșterea incidenței evenimentelor vasculare trombotice (EVT) (vezi pct. 4.4).

Tabelul reacțiilor adverse

Profilul global de siguranță al EPREX a fost evaluat la 2094 de subiecți cu anemie, din totalul de 3417 de subiecți incluși în 25 de studii randomizate, dublu-orb, controlate placebo sau standard. Au fost incluși 228 de subiecți cu IRC aflați în tratament cu epoetină alfa, din 4 studii la pacienți cu insuficiență renală cronică (2 studii cu subiecți aflați în predializă [N = 131 de subiecți cu IRC expuși] și 2 studii cu subiecți aflați în dializă [N = 97 de subiecți cu IRC expuși]), 1404 de subiecți cu neoplasm incluși în 16 studii de anemie indusă de chimioterapie, 147 de subiecți incluși în 2 studii de pre-donare de sânge autolog, 213 de subiecți incluși într-un studiu din perioada peri-operatorie și 102 subiecți incluși în studii SMD. În tabelul de mai jos sunt prezentate reacțiile adverse raportate la $\geq 1\%$ dintre subiecții tratați cu epoetină alfa incluși în aceste studii.

Frecvența estimată: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Reacția adversă (Termen Preferat)	Frecvența
Tulburări hematologice și limfatice	Aplazia eritocitară pură ³ , Trombocitemie	Rare
Tulburări metabolice și de nutriție	Hiperkalemie ¹	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate ³	Mai puțin frecvente
	Reacții anafilactice ³	Rare
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Frecvente
	Convulsii	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială, tromboză venoasă și arterială ²	Frecvente
	Criză hipertensivă ³	Cu frecvență necunoscută
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse	Frecvente
	Congestie a tractului respirator	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	Diaree, greață, vărsături	Foarte frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Eritem cutanat tranzitoriu	Frecvente
	Urticarie ³	Mai puțin frecvente
	Angioedem ³	Cu frecvență necunoscută
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Artralgie, dureri osoase, mialgie, dureri la nivelul extremităților	Frecvente
Afecțiuni congenitale, familiale și genetice	Porfirie acută ³	Rare
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie	Foarte frecvente
	Frisoane, simptome asemănătoare gripei, reacție la locul de injectare, edem periferic	Frecvente
	Ineficiența medicamentului ³	Cu frecvență necunoscută
Investigații diagnostice	Anticorpi pozitivi anti-eritropoietină	Rare

¹ Frecvente la pacienții cu dializă
² Include evenimente arteriale și venoase, letale și non-letale, precum tromboză venoasă profundă, embolie pulmonară, tromboză retiniană, tromboză arterială (inclusiv infarct miocardic), accidente vasculare cerebrale (inclusiv infarct cerebral și hemoragie cerebrală), atacuri ischemice tranzitorii și tromboză de șunt (inclusiv pentru echipamentul de dializă) și tromboză cu anevrism al șuntului arteriovenos.
³ Prezentate în secțiunea de mai jos și/sau la pct. 4.4.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Au fost raportate reacții de hipersensibilitate, incluzând cazuri de eritem cutanat tranzitoriu (incluzând urticarie), reacții anafilactice și angioedem.

Reacții adverse cutanate severe (RACS) incluzând sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și necroliza epidermică toxică (NET), care pot pune viața în pericol și pot fi letale, au fost raportate în asociere cu tratamentul cu epoetină (vezi punctul 4.4).

În timpul tratamentului cu epoetină alfa, la pacienții cu valori inițiale normale sau scăzute ale tensiunii arteriale, au apărut de asemenea crize hipertensive cu encefalopatie și convulsii, care au necesitat atenția imediată a unui medic și tratament medical de urgență. O atenție deosebită trebuie acordată cefaleei brusc instalate de tip criză migrenoasă ca posibil semn de avertizare (vezi pct. 4.4).

Aplazia eritrocitară pură mediată de anticorpi a fost raportată foarte rar în < 1/10000 cazuri pe pacient - an, după luni sau ani de tratament cu EPREX (vezi pct. 4.4). Au fost raportate mai multe cazuri la administrarea subcutanată (s.c.) comparativ cu administrarea i.v.

Pacienți adulți cu SMD cu risc scăzut sau intermediar-1

În studiul multicentric randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, 4 subiecți (4,7%) au prezentat ETV (moarte subită, atac ischemic, embolie și flebită). Toate ETV au apărut în grupul tratat cu epoetină alfa și în primele 24 de săptămâni ale studiului. Trei evenimente au fost ETV confirmate, iar în ultimul caz (moarte subită) evenimentul tromboembolic nu a fost confirmat. Doi subiecți au avut factori semnificativi de risc (fibrilație atrială, insuficiență cardiacă și tromboflebită).

Copii și adolescenți cu insuficiență renală cronică hemodializați

Administrarea la copii și adolescenți hemodializați cu insuficiență renală cronică în studiile clinice și după punerea pe piață este limitată. La această populație nu s-au raportat reacții adverse specifice pentru copii și adolescenți care să nu fi fost menționate anterior în tabelul de mai sus care să nu fi fost în concordanță cu boala de fond.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România.

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Intervalul terapeutic al epoetinei alfa este foarte larg. Supradozajul epoetinei alfa poate determina efecte care sunt extensii ale efectelor farmacologice ale hormonului. Dacă apar concentrații ale hemoglobinei excesiv de mari, poate fi efectuată flebotomie. Dacă este necesar, trebuie asigurată terapia de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: alte medicamente antianemice, codul ATC: B03XA01

Mecanism de acțiune

Eritropoietina (EPO) este un hormon glicoproteic produs în principal de către rinichi, ca răspuns la hipoxie și este factorul cheie în reglarea producerii de eritrocite. EPO este implicată în toate etapele de dezvoltare eritrocitară și principalul său efect este la nivelul precursorilor eritrocitari. După ce se leagă de receptorii celulari de suprafață, EPO activează semnalul căii de transducție care interferează cu apoptoza și stimulează proliferarea celulară eritrocitară. EPO umană recombinantă (epoetina alfa), exprimată în celulele ovariene de hamster chinezesc, are o secvență de 165 aminoacizi identică cu cea a EPO urinare umane; cele 2 forme de EPO nu se pot deosebi pe baza testelor funcționale.

Greutatea moleculară aparentă a eritropoietinei este cuprinsă între 32000 și 40000 de daltoni.

Eritropoietina este un factor de creștere care stimulează în principal producția de eritrocite. Receptorii pentru eritropoietină pot fi exprimați pe suprafața unei varietăți de celule tumorale.

Efecte farmacodinamice

Voluntari sănătoși

După administrarea de epoetină alfa în doze unice (între 20000 și 160000 UI pe cale subcutanată), s-a observat un răspuns dependent de doză pentru markerii farmacodinamici investigați, incluzând: reticulocite, eritrocite și hemoglobină. Pentru modificări în procentul reticulocitelor, s-a observat un profil definit al concentrației dependentă de timp, cu valoarea maximă și revenire la valoarea inițială. Pentru eritrocite și hemoglobină s-a observat un profil mai puțin definit. În general, toți markerii farmacodinamici au crescut proporțional cu doza, atingând răspunsul maxim la cea mai mare doză a epoetinei alfa.

Studii farmacodinamice ulterioare au cercetat administrarea a 40000 UI o dată pe săptămână versus 150 UI/kg de 3 ori pe săptămână. În ciuda diferențelor dintre profilele concentrațiilor dependente de timp, răspunsul farmacodinamic (măsurat prin modificările procentului reticulocitelor, concentrația hemoglobinei și numărul total al eritrocitelor) a fost similar pentru aceste scheme terapeutice.

Studii suplimentare au comparat regimul de administrare subcutanată a epoetinei alfa în doză de 40000 UI o dată pe săptămână, cu administrarea de două ori pe săptămână a unei doze variind între 80000 și 120000 UI. În general, pe baza rezultatelor acestor studii de farmacodinamică la subiecți sănătoși, regimul de administrare a 40000 UI o dată pe săptămână pare a fi mai eficient în producerea de eritrocite față de regimul de administrare de două ori pe săptămână, în ciuda similarității observate în producerea de reticulocite în regimurile de administrare o dată pe săptămână și de două ori pe săptămână.

Insuficiență renală cronică

S-a demonstrat că epoetina alfa stimulează eritropoieza la pacienții cu anemie și IRC, incluzând pacienții dializați și în pre-dializă. Prima dovadă a unui răspuns la epoetină alfa este o creștere a numărului de reticulocite în termen de 10 de zile, urmată de creșteri în numărul de celule roșii, concentrației hemoglobinei și hematocritului, de obicei, de obicei în decurs de 2 până la 6 săptămâni. Răspunsul hemoglobinei variază între pacienți și poate fi influențat de depozitele de fier și prezența unor probleme medicale concomitente.

Anemie indusă de chimioterapie

S-a demonstrat că la pacienții cu anemie și neoplasm, cărora li se administrează chimioterapie, epoetina alfa, administrată de 3 ori pe săptămână sau o dată pe săptămână, determină creșterea concentrației de hemoglobină și scăderea necesarului de transfuzii după prima lună de terapie.

Într-un studiu comparativ al regimurilor de doze de 150 UI/kg, de 3 ori pe săptămână și 40000 UI, o dată pe săptămână, în care au fost incluși subiecți sănătoși și pacienți cu anemie și neoplasm, profilurile modificărilor procentului de reticulocite, hemoglobinei și numărului total de eritrocite au fost similare în timp, pentru ambele regimuri de dozare, atât la subiecții sănătoși cât și la pacienții cu anemie și neoplasm. Ariile de sub curbă (ASC) ale parametrilor farmacodinamici respectivi au fost similare pentru regimurile de doze de 150 UI/kg, de 3 ori pe săptămână și 40000 UI, o dată pe săptămână, atât la subiecții sănătoși, cât și la pacienții cu anemie și neoplasm.

Pacienți adulți programați pentru intervenție chirurgicală incluși într-un program de pre-donare autologă

La pacienții adulți programați pentru intervenții chirurgicale electiv majore la care nu se așteaptă completarea nevoilor perioperative cu predepozit de sânge, s-a demonstrat stimularea producerii de

eritrocite prin administrarea de epoetină alfa, cu scopul de a spori recoltarea de sânge autolog și de a limita scăderea concentrației de hemoglobină. Efectele maxime sunt observate la pacienții cu nivel scăzut de hemoglobină (≤ 13 g/dl).

Tratamentul pacienților adulți programați pentru intervenții chirurgicale ortopedice electiv majore

La pacienții programați pentru intervenții chirurgicale ortopedice electiv majore având un nivel al hemoglobinei între > 10 și ≤ 13 g/dl înainte de tratament, s-a demonstrat că administrarea de epoetină alfa scade riscul de a primi transfuzii cu sânge alogen și accelerează recuperarea eritroidă (creșterea nivelului hemoglobinei, a nivelului hematocritului și a numărului de reticulocite).

Eficacitate clinică și siguranță

Insuficiență renală cronică

Epoetina alfa a fost studiată în studii clinice la pacienții adulți cu anemie și IRC, inclusiv pacienții hemodializați și în pre-dializă, pentru tratarea anemiei și menținerea valorilor hematocritului într-un interval de concentrații țintă cuprins între 30 și 36%.

În studiile clinice, la doze inițiale de 50 până la 150 UI/kg, de trei ori pe săptămână, aproximativ 95% dintre toți pacienții au răspuns printr-o creștere semnificativă clinic a valorilor hematocritului. După aproximativ două luni de tratament, practic toți pacienții au fost independenți de transfuzie. După atingerea nivelului țintă al hematocritului, doza de menținere a fost individualizată pentru fiecare pacient.

În cele mai mari trei studii clinice efectuate la pacienții adulți dializați, valoarea mediană a dozei de menținere necesară pentru a menține valorile hematocritului între 30 și 36% a fost de aproximativ 75 UI/kg administrată de 3 ori pe săptămână.

Într-un studiu dublu-orb, multicentric, controlat cu placebo, referitor la calitatea vieții la pacienții cu IRC hemodializați, a fost demonstrată o îmbunătățire semnificativă clinic și statistic la pacienții tratați cu epoetină alfa, comparativ cu grupul la care s-a administrat placebo, atunci când s-au măsurat oboseala, simptomele fizice, relațiile și depresia (Chestionarul privind boala renală) după șase luni de tratament. Pacienții din grupul tratat cu epoetină alfa au fost, de asemenea, înrolați într-un studiu deschis, de extensie, care a demonstrat îmbunătățiri ale calității vieții, care au fost menținute timp de încă 12 luni.

Pacienții adulți cu insuficiență renală care nu efectuează încă dializă

În studiile clinice efectuate la pacienții cu IRC nedializați tratați cu epoetină alfa, durata medie a tratamentului a fost de aproximativ cinci luni. Acești pacienți au răspuns la terapia cu epoetină alfa într-un mod similar cu pacienții dializați. Pacienții cu IRC nedializați au demonstrat o creștere dependentă de doză și susținută a valorilor hematocritului când epoetina alfa a fost administrată fie pe cale intravenoasă, fie pe cale subcutanată. Rate similare de creștere ale hematocritului s-au observat când epoetina alfa a fost administrată pe oricare dintre cele două căi. Mai mult decât atât, s-a demonstrat că administrarea epoetinei alfa în doze de 75 până la 150 UI / kg pe săptămână determină menținerea valorilor hematocritului de 36 până la 38% timp de până la șase luni.

În 2 studii cu interval de dozare prelungit al EPREX (de 3 ori pe săptămână, o dată pe săptămână, o dată la 2 săptămâni și o dată la 4 săptămâni), la unii pacienți cu intervale de dozare mai mari nu s-au menținut valori adecvate ale hemoglobinei și au fost întrunite criteriile de retragere din studiu, dependente de hemoglobină, definite în protocol (0% în grupul cu administrare o dată pe săptămână, 3,7% în grupul cu administrare o dată la fiecare 2 săptămâni, și 3,3% în grupul cu administrare o dată la 4 săptămâni).

Un studiu prospectiv randomizat (CHOIR) a evaluat 1432 pacienții cu anemie și insuficiență renală cronică care nu au fost supuși dializei. Pacienții au fost repartizați pentru a li se administra tratament

cu epoetină alfa în scopul menținerii unei valori a hemoglobinei de 13,5 g/dl (mai mare decât concentrația de hemoglobină recomandată) sau 11,3 g/dl. Un eveniment major cardiovascular (deces, infarct miocardic, accident vascular cerebral sau spitalizare pentru insuficiență cardiacă congestivă) a avut loc la 125 (18%) din cei 715 pacienți din grupul cu concentrație mai crescută a hemoglobinei comparativ cu 97 (14%) din cei 717 pacienți din grupul cu concentrație mai scăzută a hemoglobinei (rata de risc [RR] 1,3, ÎI 95%: 1,0, 1,7, p = 0,03).

Au fost efectuate analize post-hoc ale datelor cumulate din studii clinice efectuate cu ESA la pacienți cu insuficiență renală cronică (pacienți dializați, nedializați, pacienți diabetici și non-diabetici). A fost observată o tendință de creștere a riscului estimat de mortalitate de orice cauză, evenimente cardiovasculare și evenimente cerebrovasculare, asociat cu doze crescute cumulate de ESA, independent de statusul diabetic sau de statusul dializei (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Tratamentul pacienților cu anemie indusă de chimioterapie

Epoetina alfa a fost studiată în studii clinice la pacienți adulți cu anemie și neoplasm de tip limfoame și tumori solide și la pacienți cu diferite regimuri chimioterapice, inclusiv scheme de tratament pe bază de platină și fără platină. În aceste studii, s-a arătat că epoetina alfa administrată de 3 ori pe săptămână și o dată pe săptămână determină creșterea valorilor hemoglobinei și scăderea necesarului de transfuzii după prima lună de terapie la pacienții cu anemie și neoplasm. În unele studii, faza în regim dublu-orb a fost urmată de o fază în regim deschis în care la toți pacienții s-a administrat epoetină alfa și s-a observat o menținere a efectului.

Dovezile disponibile sugerează faptul că pacienții cu afecțiuni maligne hematologice și cei cu tumori solide au răspunsuri similare la terapia cu epoetină alfa, și că pacienții cu sau fără infiltrare tumorală a măduvei osoase au răspunsuri similare la terapia cu epoetină alfa. Intensitatea comparabilă a chimioterapiei în grupurile tratate cu epoetină alfa și placebo din studiile cu chimioterapie a fost demonstrată printr-o arie de sub curbă a concentrației neutrofilelor în funcție de timp similară la pacienții tratați cu epoetină alfa sau cu placebo, precum și printr-un procent similar de pacienți în grupurile tratate cu epoetină alfa și placebo, al căror nivel absolut de neutrofile este sub 1000 și 500 celule/ μ l.

Într-un studiu prospectiv, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 375 pacienți cu anemie și diferite boli maligne non-mieloide, care au primit chimioterapie fără platină, s-a observat o reducere semnificativă a sechelelor cauzate de anemie (de exemplu oboseală, scădere a energiei și reducere a activității), așa cum au fost măsurate cu următoarele instrumente și scale: scala generală „Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An)” Evaluarea Funcțională a Anemiei induse de Terapia antineoplazică, scala oboselii FACT-An și “Cancer Linear Analogue Scale (CLAS)” - Scala Lineară Analogă în Cancer. Două alte studii randomizate, controlate cu placebo, mai mici, nu au arătat o îmbunătățire semnificativă a parametrilor privind calitatea vieții pe scala EORTC-QLQ-C30 și respectiv, CLAS.

Supraviețuirea și progresia tumorală au fost evaluate în cinci studii mari, controlate, care au inclus un total de 2833 pacienți, dintre care patru studii au fost dublu orb și controlate cu placebo și unul a fost un studiu deschis. Studii au inclus fie pacienți cărora le fusese administrată chimioterapie (două studii clinice), fie au utilizat populații de pacienți la care tratamentul cu ESA nu era indicat: anemie la pacienți cu neoplasm cărora nu li se administrase chimioterapie și pacienți cu neoplasme ale capului și gâtului supuși radioterapiei. Concentrația țintă de hemoglobină în cele două studii a fost > 13 g/dl; în celelalte trei studii aceasta a fost cuprinsă între 12 și 14 g/dl. În studiul deschis nu a existat nicio diferență în ceea ce privește supraviețuirea globală între pacienții tratați cu eritropoietină umană recombinantă și cei la care s-a administrat medicația de control. În cele patru studii controlate cu placebo, ratele de risc au variat între 1,25 și 2,47, în favoarea medicației de control. Aceste studii au arătat o creștere consecventă, inexplicabilă, semnificativă statistic, a mortalității la pacienții cu anemie asociată diferitelor neoplasme comune, tratați cu eritropoietină umană recombinantă, comparativ cu cei la care s-a administrat medicația de control. În urma studiilor clinice, rezultatele privind supraviețuirea globală nu au putut fi explicate în mod satisfăcător prin diferențele privind incidența

trombozei și a complicațiilor asociate acesteia, apărute la pacienții cărora li s-a administrat eritropoietină umană recombinantă și la cei din grupul de control.

A fost, de asemenea, efectuată o analiză a datelor la nivel de pacient la mai mult de 13900 de pacienți cu cancer (care au primit chimio-, radio-, chimioradio-terapie sau fără tratament) incluși în 53 de studii clinice care implicau mai multe epoetine. Meta-analiza datelor privind supraviețuirea globală a generat o estimare punctuală a ratei de risc de 1,06 în favoarea grupului de control (ÎI 95%: 1,00; 1,12; 53 de studii clinice și 13933 de pacienți), iar pentru pacienții cu cancer care primesc chimioterapie rata de risc pentru supraviețuirea globală a fost de 1,04 (ÎI 95%: 0,97, 1,11; 38 de studii clinice și 10441 de pacienți). Meta-analizele au indicat, de asemenea, în mod constant o creștere semnificativă a riscului relativ de evenimente tromboembolice la pacienții cu cancer tratați cu eritropoietină umană recombinantă (vezi pct. 4.4).

A fost efectuat un studiu randomizat, deschis, multicentric, la 2098 de femei cu anemie și cu cancer mamar metastatic, cărora li s-a administrat chimioterapie de primă linie sau de a doua linie. Acesta a fost un studiu de non-inferioritate conceput pentru a exclude o creștere de 15% a riscului de progresie a tumorii sau de deces la administrarea de epoetină alfa plus tratament standard comparativ cu tratamentul standard administrat în monoterapie. La termenul limită fixat din perspectivă clinică, valoarea mediană a supraviețuirii fără progresia bolii (SFP), conform evaluării de către investigator a progresiei bolii, a fost de 7,4 luni în fiecare grup (RR 1,09, ÎI 95%: 0,99, 1,20), ceea ce arată că obiectivul studiului nu a fost atins. Au existat semnificativ mai puțini pacienți cărora li s-au administrat transfuzii de masă eritrocitară în grupul tratat cu epoetină alfa plus tratament standard (5,8% comparativ cu 11,4%); cu toate acestea, în grupul tratat cu epoetină alfa plus tratament standard semnificativ mai mulți pacienți au prezentat evenimente vasculare trombotice (2,8% comparativ cu 1,4%). La analiza finală, au fost raportate 1653 de decese. Valoarea mediană a supraviețuirii globale în grupul de tratament cu epoetină alfa plus tratament standard a fost de 17,8 luni, comparativ cu 18 luni în grupul cu tratament standard administrat în monoterapie (RR 1,07, ÎI 95%: 0,97, 1,18). Timpul median până la progresia bolii (TPP), conform evaluării de către investigator a progresiei bolii (PB), a fost de 7,5 luni în grupul tratat cu epoetină alfa plus tratament standard și de 7,5 luni în grupul cu tratament standard (RR 1,099, ÎI 95%: 0,998, 1,210). Valoarea mediană a TPP, determinat pe baza unei evaluări a PB de către o comisie independentă (*Independent review committee*) a fost de 8 luni în grupul de tratament cu epoetină alfa plus tratament standard și de 8,3 luni în grupul cu tratament standard (RR 1,033, ÎI 95%: 0,924, 1,156).

Programul de pre-donare autologă

La pacienții cu hematocrit scăzut ($\leq 39\%$ și fără anemie cauzată de deficitul de fier), programați pentru intervenții chirurgicale ortopedice majore, efectul epoetinei alfa de facilitare a donării de sânge autolog a fost evaluat într-un studiu dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 204 pacienți și într-un studiu simplu-orb, controlat cu placebo, efectuat la 55 de pacienți.

În cadrul studiului dublu-orb, pacienții au fost tratați cu epoetină alfa 600 UI/kg sau placebo, intravenos, o dată pe zi la interval de 3 - 4 zile, timp de 3 săptămâni (în total 6 doze). În medie, pacienții tratați cu epoetină alfa au putut să predepoziteze un număr semnificativ mai mare de unități de sânge (4,5 unități) comparativ cu pacienții tratați cu placebo (3 unități).

În cadrul studiului simplu-orb, pacienții au fost tratați cu epoetină alfa 300 UI/kg sau 600 UI/kg sau placebo, intravenos, o dată pe zi la interval de 3 - 4 zile, timp de 3 săptămâni (în total 6 doze). Pacienții tratați cu epoetină alfa au putut să predepoziteze un număr semnificativ mai mare de unități de sânge (epoetina alfa 300 UI/kg = 4,4 unități; epoetina alfa 600 UI/kg = 4,7 unități) comparativ cu pacienții tratați cu placebo (2,9 unități).

Terapia cu epoetină alfa a redus riscul de expunere la sânge alogen cu 50% față de pacienții care nu au primit epoetină alfa.

Intervenții chirurgicale ortopedice electiv majore

Efectul administrării de epoetină alfa (300 UI/kg sau 100 UI/kg) asupra expunerii la transfuzii cu sânge alogen a fost evaluat într-un studiu clinic dublu-orb, controlat cu placebo, cu pacienți adulți fără deficit de fier programați pentru intervenții chirurgicale ortopedice electiv majore la nivelul șoldului sau genunchiului. Epoetina alfa a fost administrată subcutanat timp de 10 zile preoperator, în ziua intervenției chirurgicale și patru zile postoperator. Pacienții au fost grupați în funcție de valoarea hemoglobinei inițiale (≤ 10 g/dl, de la > 10 până la ≤ 13 g/dl și > 13 g/dl).

La pacienții care aveau înainte de tratament un nivel al hemoglobinei între > 10 și ≤ 13 g/dl, epoetina alfa 300 UI/kg a redus semnificativ riscul de transfuzii de sânge alogen. Transfuzia a fost necesară la 16% dintre pacienții tratați cu epoetină alfa 300 UI/kg, 23% dintre cei tratați cu epoetină alfa 100 UI/kg și 45% dintre cei tratați cu placebo.

Un studiu clinic deschis, efectuat la grupuri paralele de subiecți adulți fără deficit de fier, cu valori ale hemoglobinei între ≥ 10 și ≤ 13 g/dl înainte de tratament, programați pentru intervenții chirurgicale ortopedice electiv majore la nivelul șoldului sau genunchiului, a comparat epoetina alfa 300 UI/kg, administrată subcutanat zilnic, timp de 10 zile preoperator, în ziua intervenției chirurgicale și patru zile postoperator, cu epoetina alfa 600 UI/kg, administrată subcutanat, o dată pe săptămână, timp de 3 săptămâni înainte de intervenția chirurgicală și în ziua intervenției chirurgicale.

În perioada dinaintea tratamentului până la intervenția chirurgicală, creșterea medie a valorilor hemoglobinei (1,44 g/dl) a fost dublă în grupul la care s-a administrat epoetină alfa 600 UI/kg, o dată pe săptămână comparativ cu grupul de pacienți tratați cu epoetină alfa 300 UI/kg, administrată zilnic (0,73 g/dl). În perioada de după intervenția chirurgicală, valoarea medie a hemoglobinei a fost similară pentru ambele grupuri de pacienți care au primit tratament.

Răspunsul eritropoetic observat în ambele grupuri de pacienți care au primit tratament a dus la procente similare de transfuzie (16% în grupul cu 600 UI/kg, săptămânal și 20% în grupul cu 300 UI/kg, zilnic).

Tratamentul pacienților adulți cu SMD cu risc scăzut sau intermediar-1

Un studiu clinic multicentric randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo a evaluat eficacitatea și siguranța tratamentului cu epoetină alfa la pacienți adulți cu anemie, cu SMD cu risc scăzut sau intermediar-1.

Subiecții au fost stratificați pe baza nivelului seric de eritropoietină și a statusului transfuzional anterior vizitei de screening. Caracteristicile cheie inițiale pentru stratul cu < 200 mU/ml sunt prezentate în tabelul de mai jos.

Caracteristicile inițiale pentru subiecții cu eritropoietină serică < 200 mU/ml la vizita de screening

	Randomizat	
	Epoetină alfa	Placebo
Total (Nr) ^b	85 ^a	45
Screening eritropoietină serică < 200 mU/ml (Nr)	71	39
Hemoglobină (g/l)		
Nr.	71	39
Medie	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Mediană	94,0	96,0
Interval	(71, 109)	(69, 105)
Î 95% pentru medie	(90,1, 94,1)	(89,3, 94,9)
Înainte de tranfuzie		
Nr.	71	39
Da	31 (43,7%)	17 (43,6%)
≤ 2 unități eritrocite	16 (51,6%)	9 (52,9%)

>2 și ≤4 unități eritrocite	14 (45,2%)	8 (47,1%)
>4 unități eritrocite	1 (3,2%)	0
Nu	40 (56,3%)	22 (56,4%)

^a un subiect nu a avut informații despre eritropoietina serică

^b în stratul cu ≥200 mU/ml au fost 13 subiecți din grupul de tratament cu epoetină alfa și 6 subiecți din grupul cu placebo.

Răspunsul eritroid a fost definit conform criteriilor Grupului Internațional de lucru 2006 (*International Working Group IWG 2006*) ca o creștere a hemoglobinei ≥ 1,5 g/dl față de valoarea inițială sau o reducere a necesarului unităților de eritrocite transfuzate cu un număr absolut de cel puțin 4 unități la fiecare 8 săptămâni, comparativ cu numărul de unități transfuzate cu 8 săptămâni înainte de momentul inițial, și o durată a răspunsului de cel puțin 8 săptămâni.

Răspunsul eritroid în timpul primelor 24 de săptămâni ale studiului a fost demonstrat la 27/85 (31,8%) din subiecții din grupul de tratament cu epoetină alfa, comparativ cu 2/45 (4,4%) din subiecții din grupul la care s-a administrat placebo ($p < 0,001$). Toți subiecții respondenți au fost din stratul cu eritropoietină serică <200 mU/ml în timpul vizitei de screening. În acel strat, 20/40 (50%) din subiecții fără transfuzie anterioară au demonstrat răspuns eritroid în timpul primelor 24 de săptămâni ale studiului, comparativ cu 7/31 (22,6%) din subiecții cu transfuzie anterioară (doi subiecți cu transfuzie anterioară au atins obiectivul final principal de evaluare bazat pe reducerea unităților de eritrocite transfuzate cu cel puțin 4 unități la fiecare 8 săptămâni, comparativ cu numărul de unități transfuzate cu 8 săptămâni înainte de momentul inițial).

Durata de timp mediană de la momentul inițial până la prima transfuzie a fost statistic semnificativ mai mare în grupul de tratament cu epoetină alfa comparativ cu placebo (49 vs. 37 de zile; $p = 0,046$). După 4 săptămâni de tratament timpul până la prima transfuzie a fost în continuare crescut în grupul de tratament cu epoetină alfa (142 vs. 50 de zile, $p = 0,007$). Procentul de subiecți din grupul de tratament cu epoetină alfa care au necesitat transfuzii a scăzut de la 51,8% cu 8 săptămâni înainte de momentul inițial la 24,7% între săptămânile 16 și 24, comparativ cu grupul placebo la care necesarul de transfuzii a crescut de la 48,9% la 54,1% în aceeași perioadă de timp.

Copii și adolescenți

Insuficiență renală cronică

Epoetina alfa a fost evaluată într-un studiu deschis, non-randomizat, cu interval de dozare deschis, cu durata de 52 săptămâni, la copiii și adolescenți cu IRC hemodializați. Vârsta mediană a pacienților înrolați în studiu a fost de 11,6 ani (interval cuprins între 0,5 și 20,1 ani).

Epoetina alfa a fost administrată în doză de 75 UI/kg/săptămână, intravenos, în 2 sau 3 doze divizate după dializă, titrată cu 75 UI/kg/săptămână, la intervale de 4 săptămâni (până la un maxim de 300 UI/kg/săptămână), pentru a obține o creștere a concentrației de hemoglobină de 1 g/dl/lună. Intervalul de concentrații de hemoglobină dorit a fost cuprins între 9,6 și 11,2 g/dl. La 81% dintre pacienți s-a obținut nivelul concentrației de hemoglobină. Valoarea mediană până la atingerea obiectivului a fost de 11 săptămâni, iar doza mediană în momentul atingerii obiectivului a fost de 150 UI/kg/săptămână. Dintre pacienții care au atins obiectivul, 90% au făcut acest lucru cu o schemă de administrare de 3 ori pe săptămână.

După 52 săptămâni, 57% dintre pacienți au rămas în studiu, doza mediană administrată acestora fiind de 200 UI/kg/săptămână.

Datele clinice privind administrarea subcutanată la copiii și adolescenți sunt limitate. În cadrul a 5 studii de mici dimensiuni, deschise, necontrolate (numărul pacienților situat în intervalul 9-22, N total = 72), epoetina alfa a fost administrată subcutanat la copiii și adolescenți în doze inițiale cuprinse între 100 UI/kg/săptămână și 150 UI /kg/săptămână, cu posibilitatea de a fi crescută până la 300 UI/kg/săptămână. În aceste studii, majoritatea pacienților erau în stadiul de pre-dializă (N = 44), 27 de pacienți erau dializați peritoneal, iar 2 erau hemodializați, vârsta acestora fiind cuprinsă între 4 luni și

17 ani. Per ansamblu, aceste studii au limitări metodologice, însă tratamentul a fost asociat cu tendințe pozitive de creștere a valorilor hemoglobinei. Nu au fost raportate evenimente adverse neașteptate (vezi pct. 4.2).

Anemia indusă de chimioterapie

Tratamentul cu epoetină alfa 600 UI/kg (administrat intravenos sau subcutanat o dată pe săptămână) a fost evaluat în cadrul un studiu randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 16 săptămâni și în cadrul unui studiu randomizat, controlat, deschis, cu durata de 20 săptămâni, efectuate la pacienți copii și adolescenți cu anemie cărora li se administra chimioterapie mielosupresoare pentru tratamentul diverselor afecțiuni maligne non-mieloide ale copilăriei.

În studiul cu durata de 16 săptămâni (n = 222), la pacienții tratați cu epoetină alfa nu s-a observat niciun efect semnificativ statistic în ceea ce privește scorurile obținute la Inventarul pentru Calitatea Vieții Pacienților Pediatrici sau Modulul Oncologic, raportate de părinți, comparativ cu placebo (criteriul final principal de evaluare privind eficacitatea). În plus, nu a existat nicio diferență statistică între grupul de tratament cu epoetină alfa și cel cu placebo în ceea ce privește procentul de pacienți ce necesită transfuzii de eritrocite.

În cadrul studiului cu durata de 20 săptămâni (n = 225), nu s-a observat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește criteriul final principal de evaluare privind eficacitatea, adică procentul de pacienți ce au necesitat transfuzii de eritrocite după Ziua 28 (62% dintre pacienții tratați cu epoetină alfa comparativ cu 69% dintre pacienții care urmau terapie standard).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea subcutanată, concentrațiile plasmatice maxime de epoetină alfa sunt atinse după 12 - 18 ore de la administrare. Nu a existat acumulare după administrarea subcutanată de doze multiple de 600 UI/kg, o dată pe săptămână.

Biodisponibilitatea absolută a epoetinei alfa după administrarea subcutanată este de aproximativ 20% în rândul subiecților sănătoși.

Distribuție

La subiecții sănătoși, după administrarea intravenoasă a unei doze cuprinse între 50 și 100 UI/kg, volumul mediu de distribuție a fost de 49,3 ml/kg. La subiecții cu insuficiență renală cronică, după administrarea intravenoasă a epoetinei alfa, volumul de distribuție a variat între 57 - 107 ml/kg după o singură doză (12 UI/kg) și respectiv, 42 - 64 ml/kg după doze multiple (48 - 192 UI/kg). Astfel, volumul de distribuție este ușor mai mare comparativ cu spațiul plasmatic.

Eliminare

La subiecții sănătoși, timpul de înjumătățire al epoetinei alfa după administrarea intravenoasă a unor doze multiple este de aproximativ 4 ore. La subiecții sănătoși, timpul de înjumătățire după administrarea subcutanată este estimat la aproximativ 24 de ore.

La subiecții sănătoși cu regimuri de 150 UI/kg, de 3 ori pe săptămână și 40000 UI, o dată pe săptămână, media clearance-ului plasmatic total aparent al medicamentului după administrarea orală (CL/F) a fost de 31,2 și respectiv 12,6 ml/oră/kg. La pacienții cu anemie și neoplasm cu regimuri de 150 UI/kg, de 3 ori pe săptămână și 40000 UI, o dată pe săptămână, media CL/F a fost de 45,8 și respectiv 11,3 ml/oră/kg. La majoritatea pacienților cu anemie și neoplasm care primesc chimioterapie în cicluri, valorile CL/F au fost mai mici după administrarea subcutanată a dozelor de 40000 UI, o dată pe săptămână și 150 UI/kg, de 3 ori pe săptămână, comparativ cu valorile observate la subiecții sănătoși.

Liniaritate/Non-liniaritate

La subiecții sănătoși s-a observat o creștere proporțională cu doza a concentrației serice a epoetinei alfa după administrarea intravenoasă a 150 și 300 UI/kg, de 3 ori pe săptămână. Administrarea subcutanată a unei doze unice de epoetină alfa de 300 până la 2400 UI/kg a dus la o relație liniară între C_{max} medie și doză și între ASC medie și doză. La subiecții sănătoși a fost observată o relație inversă între clearance-ul aparent și doză.

În studii de cercetare a extinderii intervalului de dozare (40000 UI o dată pe săptămână și 80000, 100000 și 120000 UI de două ori pe săptămână), a fost observată o relație liniară, dar neproporțională cu doza între C_{max} medie și doză și între ASC medie și doză la starea de echilibru.

Relații de farmacocinetică/farmacodinamică

Epoetina alfa are un efect legat de doză asupra parametrilor hematologici, care este independent de calea de administrare.

Copii și adolescenți

La pacienții copii cu insuficiență renală cronică, după administrarea intravenoasă de doze multiple de epoetină alfa, a fost raportat un timp de înjumătățire de aproximativ 6,2 – 8,7 ore la pacienții copii cu insuficiență renală cronică.

Profilul farmacocinetic al epoetinei alfa la copii și adolescenți pare a fi similar cu cel al adulților.

Datele referitoare la profilul farmacocinetic la sugari sunt limitate.

Un studiu efectuat la 7 nou-născuți prematuri, cu greutate foarte mică la naștere, și la 10 adulți sănătoși cărora li s-a administrat epoetină i.v. a sugerat că volumul de distribuție a fost de aproximativ 1,5 până la 2 ori mai mare la nou-născuții prematuri decât la adulții sănătoși, iar clearance-ul a fost de aproximativ 3 ori mai mare la nou-născuții prematuri decât la adulții sănătoși.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală cronică, timpul de înjumătățire al epoetinei alfa administrată intravenos este ușor prelungit, la aproximativ 5 ore, comparativ cu subiecții sănătoși.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii de toxicitate cu doze repetate, efectuate la câini și șobolani, dar nu la maimuțe, terapia cu epoetină alfa a fost asociată cu fibroza subclinică a măduvei osoase. Fibroza măduvei osoase este o complicație cunoscută a insuficienței renale cronice la om și poate fi corelată cu hiperparatiroidismul secundar sau de factori necunoscuți. Într-un studiu efectuat la pacienți hemodializați care au fost tratați cu epoetină alfa timp de 3 ani, comparativ cu un grup de control care a inclus pacienți dializați care nu au fost tratați cu epoetină alfa, incidența fibrozei măduvei osoase nu a crescut.

Epoetina alfa nu induce mutații genetice bacteriene (test Ames), aberații cromozomiale ale celulelor mamiferelor, micronucleilor la șoareci sau mutații genetice la locusul HGPRT.

Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate pe termen lung. Raportări contradictorii din literatură, bazate pe rezultate obținute *in vitro* pe eșantioane tumorale umane, sugerează că eritropoietinele pot avea rol în proliferarea tumorală. Acestea au o semnificație incertă în situația clinică.

Epoetina alfa stimulează în mod special eritropoieza și nu afectează leucopoieza în culturile celulare din măduva osoasă umană. Nu au fost observate efecte citotoxice ale epoetinei alfa asupra celulelor măduvei osoase.

În studii efectuate la animale, s-a observat că epoetina alfa administrată o dată pe săptămână în doză de 20 de ori mai mare față de doza săptămânală recomandată la om a dus la scăderea greutății fetale, întârzierea osificării și creșterea mortalității fetale. Aceste modificări sunt interpretate ca secundare reducerii creșterii în greutate a mamei, iar la oameni semnificația este necunoscută în condițiile administrării de doze la nivel terapeutic.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Polisorbat 80
Glicină
Apă pentru preparate injectabile
Dihidrogenofosfat de sodiu dihidrat
Hidrogenofosfat disodic dihidrat
Clorură de sodiu

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (între 2°C și 8°C). Acest interval de temperaturi trebuie menținut strict până la administrarea la pacient.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină. A nu se congela. A nu se agita.

În scopul utilizării în ambulator, pacientul poate scoate seringă preumplută care conține EPREX de la frigider și o poate păstra la temperaturi sub 25°C, pentru o perioadă de timp de până la 3 zile. Dacă medicamentul nu a fost administrat până la finalul acestei perioade, acesta trebuie aruncat.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Seringă preumplută (sticlă de tip I) cu piston (din cauciuc căptușit cu Teflon) și ac cu protecție (din cauciuc cu înveliș din polipropilenă) și un dispozitiv de siguranță pentru ac (din policarbonat) atașate la seringă, a 0,5 ml sau 1 ml soluție injectabilă – cutie cu 1, 4 sau 6 seringi.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Medicamentul nu trebuie utilizat și trebuie aruncat dacă:

- sigiliul este rupt,
- soluția prezintă modificări de culoare și particule străine,
- se cunoaște sau se crede că a fost posibil ca medicamentul să fi fost congelat în mod accidental,
- frigiderul nu a funcționat.

Medicamentul este numai pentru utilizare unică.

Se utilizează o singură doză de EPREX din fiecare seringă. În cazul în care este necesară administrarea doar a unei doze parțiale din seringă, pentru a elimina surplusul de soluție înainte de administrare, capacul seringii trebuie îndepărtat înainte ca pistonul să fie împins până la marcajul de gradare numerotat dorit. Vezi pct. 3 din Prospect Cum să utilizați EPREX (instrucțiuni pentru injectarea EPREX).

Seringile preumplute sunt dotate cu un dispozitiv de siguranță pentru ac, cu scopul de a preveni eventualele leziuni care pot apărea după utilizare. Prospectul conține instrucțiunile complete pentru utilizarea și manipularea seringilor preumplute.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

JOHNSON & JOHNSON d.o.o.
Smartinska Cesta nr. 53, Ljubliana
Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12445/2019/01-02-03-04-05-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoire – Septembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2019

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.