

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EPREX 2000 IU/ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa  
EPREX 4000 IU/ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa  
EPREX 10000 IU/ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa  
EPREX 40000 IU/ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Eprex 2000 IU/ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Epoetiini alfaa 2000 IU/ml eli 16,8 mikrog/ml, tuotettu rekombinantti-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa.

Yksi Eprex 1000 IU/0,5 ml esitäytetty ruisku sisältää 1000 IU eli 8,4 mikrog epoetiini alfaa.

Eprex 4000 IU/ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Epoetiini alfaa 4000 IU/ml eli 33,6 mikrog/ml, tuotettu rekombinantti-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa.

Yksi Eprex 2000 IU/0,5 ml esitäytetty ruisku sisältää 2000 IU eli 16,8 mikrog epoetiini alfaa.

Eprex 10000 IU/ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Epoetiini alfaa 10000 IU/ml eli 84,0 mikrog/ml, tuotettu rekombinantti-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa.

Yksi Eprex 3000 IU/0,3 ml esitäytetty ruisku sisältää 3000 IU eli 25,2 mikrog epoetiini alfaa.

Yksi Eprex 4000 IU/0,4 ml esitäytetty ruisku sisältää 4000 IU eli 33,6 mikrog epoetiini alfaa.

Yksi Eprex 5000 IU/0,5 ml esitäytetty ruisku sisältää 5000 IU eli 42,0 mikrog epoetiini alfaa.

Yksi Eprex 6000 IU/0,6 ml esitäytetty ruisku sisältää 6000 IU eli 50,4 mikrog epoetiini alfaa.

Yksi Eprex 8000 IU/0,8 ml esitäytetty ruisku sisältää 8000 IU eli 67,2 mikrog epoetiini alfaa.

Yksi Eprex 10000 IU/1,0 ml esitäytetty ruisku sisältää 10000 IU eli 84,0 mikrog epoetiini alfaa.

Eprex 40000 IU/ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Epoetiini alfaa 40000 IU/ml eli 336,0 mikrog/ml, tuotettu rekombinantti-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa.

Yksi Eprex 20000 IU/0,5 ml esitäytetty ruisku sisältää 20000 IU eli 168,0 mikrog epoetiini alfaa.

Yksi Eprex 30000 IU/0,75 ml esitäytetty ruisku sisältää 30000 IU eli 252,0 mikrog epoetiini alfaa.

Yksi Eprex 40000 IU/1,0 ml esitäytetty ruisku sisältää 40000 IU eli 336,0 mikrog epoetiini alfaa.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli se on olennaisesti natriumiton.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa.

Kirkas, väritön liuos.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Eporex on tarkoitettu krooniseen munuaisten vajaatoimintaan liittyvän oireisen anemian hoitoon:

- aikuisille ja 1–18-vuotiaille pediatriksille hemodialyysipotilaille ja aikuisille peritoneaaldialyysipotilaille
- munuaisperäisen vaikean anemian hoitoon aikuisille munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, jotka eivät vielä saa dialyysihoitoa, kun anemiaan liittyy kliinisiä oireita.

Eporex on tarkoitettu aikuisille anemian hoitoon ja verensiirron tarpeen vähentämiseen, jos potilaalla on kemoterapialla hoidettavia kiinteitä kasvaimia, pahanlaatuinen lymfooma tai multippeli myelooma ja joilla verensiirron tarve on todennäköinen perustuen arvioon potilaan yleistilasta (esim. kardiovaskulaaritalanne, ennen solunsalpaajahoidon aloittamista esiintynyt anemia).

Eporex on tarkoitettu aikuisille ennen leikkausta lisäämään autologisesti luovutettavan veren saantoa. Hoitoa tulisi antaa vain kohtalaisesti aneemisille potilaille (hemoglobiinipitoisuus 100–130 g/l, [6,2–8,1 mmol/l], ei raudanpuutosta), jos verta säästäviä menetelmiä ei ole käytettävissä tai ne eivät ole riittäviä silloin, kun elektiivisessä leikkauksessa tarvittava verimäärä on suuri (naisilla vähintään 4 ja miehillä vähintään 5 yksikköä).

Eporex on tarkoitettu aikuisille, joilla ei ole raudanpuutosta, ennen suurta elektiivistä ortopedistä leikkausta, jos on odotettavissa suurentunut verensiirtokomplikaatioiden riski vähentämään altistusta allogeeniselle verensiirrolle. Käyttö pitää rajata kohtalaisen aneemisiin potilaisiin (hemoglobiinipitoisuus 100–130 g/l), joille ei ole tarjolla luovutetun autologisen veren siirtomahdollisuutta ja joilla on odotettavissa kohtalainen verenhukka (900–1800 ml).

Eporex on tarkoitettu oireisen anemian (hemoglobiinipitoisuus  $\leq 100$  g/l) hoitoon aikuisille, joilla on pienen tai keskisuuren riskin (riskitaso 1) primaarinen myelodysplastinen oireyhtymä (MDS) ja pieni seerumin erytropoietiiniipitoisuus ( $< 200$  mU/ml).

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

Anemian muut syyt (raudan, folaatin tai B<sub>12</sub>-vitamiinin puutos, alumiinimyrkytys, infektio tai tulehdus, verenhukka, hemolyysi ja mistä tahansa aiheutunut luuydinfibroosi) on tutkittava ja hoidettava ennen epoetiini alfa -hoidon aloittamista sekä päätettäessä annoksen suurentamisesta. Jotta optimaalinen vaste epoetiini alfalle voidaan varmistaa, riittävät rautavaramannot on varmistettava ja tarvittaessa on annettava rautalisää (ks. kohta 4.4).

### ***Oireisen anemian hoito kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla aikuispotilailla***

Anemian oireet ja seuraukset voivat vaihdella iän, sukupuolen ja kokonaistautikuorman mukaan. Lääkärin arvio potilaan taudinkuvasta ja tilasta on välttämätön.

Hemoglobiinin suositeltu pitoisuusväli on 100–120 g/l (6,2–7,5 mmol/l). Eprexiä annetaan hemoglobiiniarvon nostamiseksi korkeintaan 120 g/l (7,5 mmol/l). Hemoglobiiniarvon nousua yli 20 g/l (1,25 mmol/l) neljän viikon jakson aikana on vältettävä. Jos näin tapahtuu, annosta on muutettava ohjeiden mukaisesti.

Yksittäisen potilaan hemoglobiiniarvoissa tapahtuvan vaihtelun vuoksi taso voi joskus ylittää tai alittaa halutun hemoglobiinipitoisuusvälin. Hemoglobiiniarvon vaihtelu tulisi hoitaa annosta muuttamalla ja ottamalla huomioon hemoglobiinipitoisuusväli 100–120 g/l (6,2–7,5 mmol/l).

Jatkuvaa 120 g/l (7,5 mmol/l) ylittävää hemoglobiinitasoa tulee välttää. Jos hemoglobiinipitoisuus nousee yli 20 g/l (1,25 mmol/l) kuukautta kohti tai jos hemoglobiinipitoisuus on pitkään yli 120 g/l (7,5 mmol/l), pienennä Eprex-annosta 25 prosentilla. Jos hemoglobiinipitoisuus on yli 130 g/l (8,1 mmol/l), keskeytä hoito, kunnes pitoisuus laskee alle 120 g/l (7,5 mmol/l), ja aloita Eprex-hoito sitten uudelleen annoksella, joka on 25 % pienempi kuin edellinen annos.

Potilaita pitää seurata tarkoin, jotta voidaan varmistaa, että käytetään pienintä tehokasta anemian ja sen oireiden riittävään hoitoon hyväksytyä Eprex-annosta ja hemoglobiinipitoisuus pysyy samalla edelleen enintään arvossa 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille annettavan punasolutuotantoa stimuloivan lääkeaineen (ESA) annoksen suurentamisessa pitää olla varovainen. Jos potilaan hemoglobiinipitoisuudessa todettava vaste ESA-hoitoon on huono, muut syyt huonoon vasteeseen pitää ottaa huomioon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Eprex-hoito jakautuu kahteen vaiheeseen, korjausvaiheeseen ja ylläpitovaiheeseen.

#### ***Aikuiset hemodialyysipotilaat***

Hemodialyysihoidoa saaville potilaille, joilla laskimoyhteys on helposti avattavissa, valmiste tulisi antaa mieluiten laskimoon.

#### ***Korjausvaihe:***

Aloitusannos on 50 IU/kg kolmesti viikossa.

Annosta on tarvittaessa suurennettava tai pienennettävä 25 IU/kg:n annoksina (kolmesti viikossa), kunnes saavutetaan haluttu hemoglobiinin pitoisuusväli 100–120 g/l (6,2–7,5 mmol/l) (tämä tulisi tehdä vaiheittain niin, että väli on vähintään neljä viikkoa).

#### ***Ylläpitovaihe:***

Suosittelava kokonaisviikkoannos on 75 IU/kg – 300 IU/kg.

Annosta on sovitettava tarkoituksenmukaisesti siten, että hemoglobiiniarvot pysyvät halutussa pitoisuusvälissä 100–120 g/l (6,2–7,5 mmol/l).

Potilaat, joiden hemoglobiinipitoisuus on alussa erittäin pieni ( $< 60$  g/l tai  $< 3,75$  mmol/l), saattavat tarvita suurempia ylläpitoannoksia kuin potilaat, joiden anemia on alussa lievempi ( $> 80$  g/l tai  $> 5$  mmol/l).

### ***Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat aikuispotilaat, jotka eivät vielä saa dialyysihoidoa***

Kun laskimoyhteys ei ole helposti avattavissa, Eprex voidaan antaa ihon alle.

#### Korjausvaihe

Aloitusannos on 50 IU/kg kolmesti viikossa, minkä jälkeen annosta suurennetaan tarvittaessa 25 IU/kg:n kerta-annoksin (kolmesti viikossa), kunnes haluttu tavoite on saavutettu (tämä tulisi tehdä vaiheittain niin, että väli on vähintään neljä viikkoa).

#### Ylläpitovaihe

Eprex voidaan antaa ylläpitovaiheessa joko kolme kertaa viikossa tai ihon alle annettaessa kerran viikossa tai kerran joka toinen viikko.

Annos ja antoväli on sovitettava asianmukaisesti hemoglobiiniarvojen säilyttämiseksi halutulla tasolla: Hb 100–120 g/l (6,2–7,5 mmol/l). Antovälin pidentäminen saattaa vaatia annoksen suurentamista.

Enimmäisannostus ei saa olla yli 150 IU/kg kolmesti viikossa, 240 IU/kg (enimmäisannos 20 000 IU) kerran viikossa tai 480 IU/kg (enimmäisannos 40 000 IU) kerran joka toinen viikko.

### ***Peritoneaalidialyysia saavat aikuispotilaat***

Kun laskimoyhteys ei ole helposti avattavissa, Eprex voidaan antaa ihon alle.

#### Korjausvaihe

Aloitusannos on 50 IU/kg kahdesti viikossa.

#### Ylläpitovaihe

Suosittelun ylläpitoannos on 25 IU/kg – 50 IU/kg kahdesti viikossa kahtena yhtä suurena injektiona.

Annos on sovitettava asianmukaisesti hemoglobiiniarvojen säilyttämiseksi halutulla tasolla Hb 100–120 g/l (6,2–7,5 mmol/l).

### ***Aikuispotilaat, joilla on kemoterapian aiheuttama anemia***

Anemian oireet ja seuraukset voivat vaihdella iän, sukupuolen ja kokonaistautikuorman mukaan. Lääkärin arvio potilaan taudinkuvasta ja tilasta on välttämätön.

Eprexiiä pitää antaa, jos potilaalla on anemia (esim. hemoglobiinipitoisuus  $\leq 100$  g/l (6,2 mmol/l)).

Aloitusannos on 150 IU/kg ihon alle kolmesti viikossa.

Eprex voidaan vaihtoehtoisesti antaa aloitusannoksella 450 IU/kg ihon alle kerran viikossa.

Annos on sovitettava asianmukaisesti hemoglobiiniarvojen säilyttämiseksi halutulla pitoisuusvälillä: Hb 100–120 g/l (6,2–7,5 mmol/l).

Yksittäisen potilaan hemoglobiinipitoisuuksissa tapahtuvan vaihtelun vuoksi pitoisuus voi joskus ylittää tai alittaa halutun hemoglobiinipitoisuuden. Hemoglobiinipitoisuuden vaihtelu tulisi hoitaa annosta muuttamalla ja ottamalla huomioon haluttu hemoglobiinipitoisuus, joka on 100–120 g/l (6,2–7,5 mmol/l). Jatkuvaa 120 g/l (7,5 mmol/l) ylittävää hemoglobiinipitoisuutta tulee välttää. Ohjeet annoksen muuttamiseksi silloin, kun hemoglobiiniarvo ylittää 120 g/l (7,5 mmol/l) on esitetty seuraavassa.

Jos hemoglobiinipitoisuus on noussut vähintään 10 g/l (0,62 mmol/l) tai retikulosyyttien määrä on lisääntynyt  $\geq 40\,000$  solua/mikrol yli lähtötason neljän hoitoviikon jälkeen, annos tulisi pitää 150 IU/kg:nä kolmesti viikossa annettuna tai 450 IU/kg:nä kerran viikossa.

Jos hemoglobiinipitoisuus on noussut  $< 10$  g/l ( $< 0,62$  mmol/l) ja retikulosyyttien määrä on lisääntynyt  $< 40\,000$  solua/mikrol yli lähtötason, suurena annos 300 IU/kg:hen kolmesti viikossa. Jos 300 IU/kg:llä kolmesti viikossa toteutetun neljän lisähoitoviikon jälkeen hemoglobiinipitoisuus on noussut  $\geq 10$  g/l ( $\geq 0,62$  mmol/l) tai retikulosyyttien määrä on lisääntynyt  $\geq 40\,000$  solua/mikrol, annos tulisi pitää 300 IU/kg:nä kolmesti viikossa.

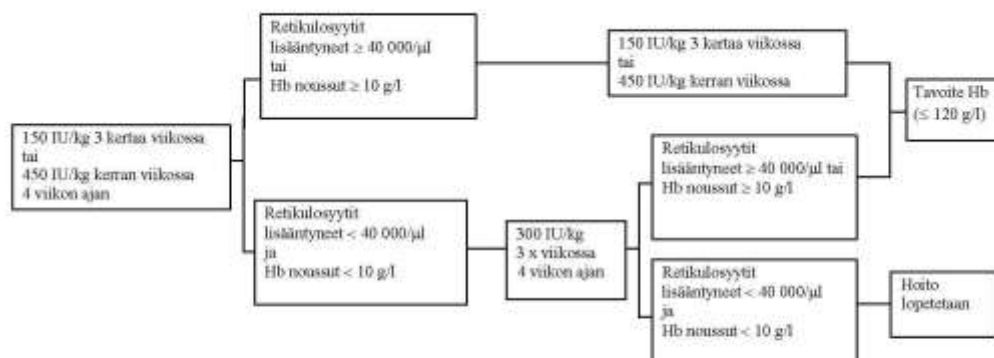
Jos hemoglobiinipitoisuus on noussut  $< 10$  g/l ( $< 0,62$  mmol/l) ja retikulosyyttien määrä on lisääntynyt  $< 40\,000$  solua/mikrol yli lähtötason, vastetta ei todennäköisesti saavuteta ja hoito tulisi lopettaa.

### ***Annoksen sovittaminen hemoglobiinipitoisuuden pitämiseksi pitoisuusvälillä 100–120 g/l***

Jos hemoglobiinipitoisuus nousee enemmän kuin 20 g/l (1,25 mmol) kuukaudessa tai jos hemoglobiinipitoisuus ylittää arvon 120 g/l (7,5 mmol/l), pienennä Eprex-annosta noin 25–50 %:lla.

Jos hemoglobiinipitoisuus ylittää arvon 130 g/l (8,1 mmol/l), keskeytä hoito, kunnes pitoisuus pienenee alle arvon 120 g/l (7,5 mmol/l) ja jatka Eprex-hoitoa sitten annoksella, joka on 25 % pienempi kuin edellinen annos.

Suosittelava annosteluohjelma on esitetty seuraavassa kaaviossa:



Potilaita tulee seurata tarkoin, jotta voidaan varmistaa, että anemian oireiden hoitoon käytetään pienintä hyväksyttyä annosta punasolutuotantoa stimuloivaa lääkeainetta (ESA).

Eprex-hoitoa pitää jatkaa kuukauden ajan kemoterapian päättymisen jälkeen.

#### ***Aikuisten leikkauspotilaiden hoito autologisessa verensiirto-ohjelmassa***

Lievästi aneemisille potilaille (B-Hkr 33–39 %), joilta on otettava etukäteen talteen  $\geq 4$  yksikköä verta, tulisi antaa 600 IU/kg Eprexiä laskimoon kahdesti viikossa kolmen viikon ajan ennen leikkausta. Eprex pitää antaa verenluovutuksen jälkeen.

#### ***Aikuispotilaat, joille on suunniteltu suuri elektiivinen ortopedinen leikkaus.***

Suosittelu Eprex-annos on 600 IU/kg ihon alle kerran viikossa kolmen viikon ajan (21, 14 ja 7 päivää) ennen leikkausta sekä leikkauspäivänä.

Jos potilaan tila vaatii leikkausta aikaisemmin kuin kolmen viikon kuluttua, annetaan 300 IU/kg Eprexiä ihon alle päivittäin kymmenenä perättäisenä päivänä ennen leikkausta, leikkauspäivänä sekä neljänä päivänä heti leikkauksen jälkeen.

Jos hemoglobiinipitoisuus nousee ennen leikkausta arvoon 150 g/l tai korkeammalle, Eprexin anto pitää lopettaa eikä lisäännoksia enää anneta.

#### ***Aikuispotilaat, joilla on pienen tai keskisuuren riskin (riskitaso 1) myelodysplastinen oireyhtymä (MDS)***

Eprexiä pitää antaa, jos potilaalla on oireinen anemia (esim. hemoglobiinipitoisuus  $\leq 100$  g/l (6,2 mmol/l)).

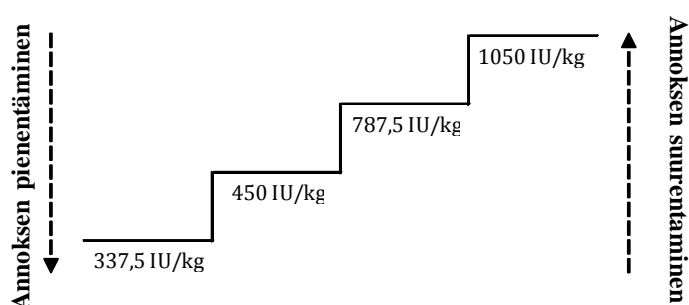
Suosittelu aloitusannos on 450 IU/kg (kokonaisannos on enintään 40 000 IU) ihon alle kerran viikossa. Annosten välin pitää olla vähintään 5 päivää.

Annosta on sovitettava asianmukaisesti hemoglobiiniarvojen säilyttämiseksi halutulla pitoisuusvälillä: Hb 100–120 g/l (6,2–7,5 mmol/l). Alkuvaiheen erytroidista vastetta

suositellaan arvioimaan 8–12 viikon hoidon jälkeen. Annoksen suurentaminen ja pienentäminen pitää tehdä vaiheittain (ks. kuvio jäljempänä). Hemoglobiinipitoisuutta yli 120 g/l (7,5 mmol/l) pitää välttää.

Annoksen suurentaminen: Annosta ei saa suurentaa yli enimmäisannoksen 1050 IU/kg (kokonaisannos 80 000 IU) viikossa. Jos potilaan vaste annosta pienennettäessä häviää tai hemoglobiinipitoisuus pienenee  $\geq 10$  g/l, annos pitää suurentaa seuraavalle annostasolle. Annoksen suurentamiskertojen välin pitää olla vähintään 4 viikkoa.

Hoidon keskeyttäminen ja annoksen pienentäminen: Epoetiini alfa -hoito pitää keskeyttää, jos hemoglobiinipitoisuus ylittää 120 g/l (7,5 mmol/l). Kun hemoglobiinipitoisuus on  $< 110$  g/l, hoitoa voidaan lääkärin harkinnan mukaan jatkaa aiemmalla annoksella tai yhtä annostasoa pienemmällä annoksella. Jos hemoglobiinipitoisuus suurenee nopeasti ( $> 20$  g/l neljän viikon aikana), annoksen pienentämistä yhdellä annostasolla pitää harkita.



Anemian oireet ja jälkitilat saattavat vaihdella iän, sukupuolen ja samanaikaisten sairauksien mukaan. Lääkärin on arvioitava potilaan sairaus ja sen kliininen kulku yksilöllisesti.

### ***Pediatriset potilaat***

#### ***Oireisen anemian hoito kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla hemodialyysipotilailla***

Anemian oireet ja seuraukset voivat vaihdella iän, sukupuolen ja kokonaistautikuorman mukaan. Lääkärin arvio potilaan taudinkuvasta ja tilasta on välttämätön.

Pediatrisille potilaille suositeltu hemoglobiinipitoisuusväli on 95–110 g/l (5,9–6,8 mmol/l). Eprex annetaan hemoglobiiniarvon nostamiseksi korkeintaan pitoisuuteen 110 g/l (6,8 mmol/l). Hemoglobiiniarvon nousua yli 20 g/l (1,25 mmol/l) neljän viikon jakson aikana on vältettävä. Jos näin tapahtuu, annosta on muutettava ohjeiden mukaisesti.

Potilaita tulee seurata tarkoin, jotta voidaan varmistaa, että anemian ja sen oireiden hoitoon käytetään pienintä hyväksyttyä Eprex-annosta.

Eprex-hoito jakautuu kahteen vaiheeseen, korjausvaiheeseen ja ylläpitovaiheeseen.

Hemodialyysihoidon saaville pediatrisille potilaille, joilla laskimoyhteys on helposti avattavissa, valmiste tulisi antaa mieluiten laskimoon.

### Korjausvaihe

Aloitusannos on 50 IU/kg laskimoon kolmesti viikossa.

Annosta on tarvittaessa suurennettava tai pienennettävä 25 IU/kg kerta-annoksin (kolmesti viikossa), kunnes saavutetaan haluttu hemoglobiinin pitoisuusväli 95–110 g/l (5,9–6,8 mmol/l) (tämä tulisi tehdä vaiheittain niin, että väli on vähintään neljä viikkoa).

### Ylläpitovaihe

Annosta on sovittava tarkoituksenmukaisesti siten, että hemoglobiiniarvot pysyvät halutussa hemoglobiinin pitoisuusvälissä 95–110 g/l (5,9–6,8 mmol/l).

Alle 30-kiloiset lapset tarvitsevat yleensä suurempia ylläpitoannoksia kuin yli 30-kiloiset lapset ja aikuiset.

Pediatriset potilaat, joiden hemoglobiinipitoisuus on alussa erittäin pieni (< 68 g/l tai < 4,25 mmol/l), saattavat tarvita suurempia ylläpitoannoksia kuin ne, joiden hemoglobiinipitoisuus on alussa suurempi (> 68 g/l tai > 4,25 mmol/l).

### ***Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat, joilla on anemia ennen dialyysihoidon aloittamista tai peritoneaaldialyysihoidon aikana***

Eprex-valmisteen turvallisuutta ja tehoa kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa, jos potilaalla on anemia ennen dialyysihoidon aloittamista tai peritoneaaldialyysihoidon aikana, ei ole varmistettu. Tälle potilasryhmälle ihon alle annettavasta Eprex-hoidosta saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdassa 5.1, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

### ***Pediatriset potilaat, joilla on kemoterapian aiheuttama anemia***

Eprex-valmisteen turvallisuutta ja tehoa kemoterapiaa saavien pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohta 5.1).

### ***Pediatristen leikkauspotilaiden hoito autologisessa verensiirto-ohjelmassa***

Eprex-valmisteen turvallisuutta ja tehoa pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### ***Pediatriset potilaat, joille on suunniteltu suuri elektiivinen ortopedinen leikkaus***

Eprex-valmisteen turvallisuutta ja tehoa pediatristen potilaiden hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

### Antotapa

Varotoimet ennen lääkevalmisteen käsittelyä ja antoa

Eprex-ruiskun on annettava lämmitä huoneenlämpöiseksi ennen käyttöä. Tämä vie tavallisesti 15–30 minuuttia.

### ***Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat aikuispotilaat, joilla on oireinen anemia***

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joilla laskimoyhteys on avattavissa rutiiniluonteisesti (hemodialyysipotilaat), valmiste tulisi antaa mieluiten laskimoon.



Jos laskimoyhteyttä ei ole helposti avattavissa (peritoneaalidialyysipotilaat ja potilaat, jotka eivät vielä saa dialyysihoidoa), Eprex voidaan antaa injektiona ihon alle.

#### ***Aikuispotilaat, joilla on kemoterapian aiheuttama anemia***

Eprex tulisi antaa injektiona ihon alle.

#### ***Aikuisten leikkauspotilaiden hoito autologisessa verensiirto-ohjelmassa***

Eprex tulisi antaa laskimoon.

#### ***Aikuispotilaat, joille on suunniteltu suuri elektiivinen ortopedinen leikkaus***

Eprex tulisi antaa injektiona ihon alle.

#### ***Aikuispotilaat, joilla on pienen tai keskisuuren riskin (riskitaso 1) myelodysplastinen oireyhtymä***

Eprex tulisi antaa injektiona ihon alle.

#### ***Oireisen anemian hoito hemodialyysihoidoa saavilla kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla lapsipotilailla***

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville pediatriisille potilaille, joilla laskimoyhteys on avattavissa rutiiniluonteisesti (hemodialyysipotilaat), Eprex tulisi antaa mieluiten laskimoon.

#### ***Anto laskimoon***

Annetaan vähintään 1–5 minuutin kuluessa kokonaisannoksesta riippuen. Hemodialyysipotilaille bolusinjektio voidaan antaa dialyysin aikana dialyysikatetrin laskimoportin kautta. Injektio voidaan vaihtoehtoisesti antaa hoitokerran jälkeen valtimolaskimoavanteen kestokanyylin kautta, minkä jälkeen letku huuhdellaan 10 ml:lla isotonista keittosuolaliuosta, jotta injisoitu lääke siirtyy tyydyttävällä tavalla verenkiertoon (ks. Annostus, ***Aikuiset hemodialyysipotilaat***).

Injektio pitää mieluiten antaa hitaammin potilaille, joille hoito aiheuttaa nuhakuumetta muistuttavia oireita (ks. kohta 4.8).

Eprexia ei saa antaa infuusiona laskimoon eikä yhdistettynä muihin lääkeluoksiin.

#### ***Anto ihon alle***

1 ml:n enimmäismäärää yhtä pistokohtaa kohti ei pitäisi yleensä ylittää. Suurempia tilavuuksia käytettäessä injektio tulisi pistää useaan eri kohtaan.

Injektiot pistetään raajoihin tai vatsaontelon etuseinämään.

Jos lääkäri katsoo, että potilas tai omainen voi turvallisesti ja tehokkaasti antaa Eprex-valmisteen ihon alle, potilaalle/omaiselle tulee antaa oikeaa annosta ja antotapaa koskevat ohjeet.

Liuos on muiden injektiona annettavien valmisteiden tavoin tarkistettava, ettei siinä ole hiukkasia eikä sen väri ole muuttunut.

### ***Asteikkomerkin***

Ruiskun etikettiin on merkitty asteikkonumerointi, joka avulla on mahdollista antaa osa annoksesta (ks. kohta 6.6). Valmiste on kuitenkin vain yhtä käyttökertaa varten. Kustakin ruiskusta otetaan vain yksi Eprex-annos.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Jos potilaalle on kehittynyt varhaispunasolujen niukkuutta (pure red cell aplasia, PRCA) minkä tahansa erytropoietiini- valmisteen käytön yhteydessä, häntä ei tule hoitaa Eprexillä tai millään muulla erytropoietiini- valmistella (ks. varhaispunasolujen niukkuus kohdassa 4.4).

Hallitsematon hypertensio.

Kaikki autologisen veren talteenottoon liittyvät kontraindikaatiot tulisi ottaa huomioon potilailla, jotka saavat Eprex-lisähoitoa.

Eprex-hoito on kontraindisoitu vakavasta sepelvaltimon, ääreisvaltimoiden, kaulavaltimon tai aivoverisuoniston sairaudesta kärsivän sekä äskettäin sydäninfarktin tai aivoinfarktin saaneen potilaan elektiiivisessä ortopedisessä leikkaushoidossa, jossa ei tehdä autologista verensiirtoa.

Leikkauspotilaat, joille ei syystä riippumatta voida antaa riittävää tromboosiprofylaksia.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Yleistä

Jokaisen epoetiini alfa -hoitoa saavan potilaan verenpainetta on seurattava tarkoin ja sitä on hoidettava tarvittaessa. Varovaisuutta on noudatettava epoetiini alfan käytössä, jos potilaalla on hoitamaton, riittämättömästi hoidettu tai huonosti hallinnassa oleva verenpainetauti. Potilaalle on ehkä aloitettava lisäksi verenpainetaudin hoito tai hoitoa on lisättävä. Jos verenpainetta ei saada hallintaan, epoetiini alfa -hoito on lopetettava.

Epoetiini alfa -hoidon aikana potilaille, joiden verenpaine on aiemmin ollut normaali tai matala, on ilmaantunut hypertensiivinen kriisi, mihin on liittynyt enkefalopatiaa ja kouristuskohtauksia, ja joka on vaatinut välitöntä lääkärihoitoa ja tehohoitoa. Pistävään migreenityyppiseen päänsärkyyn on kiinnitettävä erityistä huomiota mahdollisesti varoittavana oireena (ks. kohta 4.8).

Varovaisuutta on noudatettava epoetiini alfan käytössä, jos potilaalla on epilepsia, aiemmin esiintynyt kouristuskohtauksia tai potilaalla on kouristuskohtauksille altistava sairaus, kuten keskushermoston infektio tai aivometastaaseja.

Epoetiini alfan käytössä on oltava varovainen, jos potilaalla on krooninen maksan vajaatoiminta. Epoetiini alfan turvallisuutta potilaille, joilla on maksan vajaatoimintaa, ei ole varmistettu.

Punasolutuotantoa stimuloivia lääkkeitä saavilla potilailla on havaittu lisääntynyt tromboottisten verisuonitapahtumien (thrombotic vascular events, TVEs) esiintyvyys (ks. kohta 4.8). Tällaisia tapahtumia ovat olleet laskimo- ja valtimotromboosit ja -emboliat (joista osa on johtanut potilaan kuolemaan), kuten syvä laskimotukos, keuhkoembolia,

verkkokalvon verisuonitukos ja sydäninfarkti. Aivoverisuonitapahtumia (kuten aivoinfarkteja, aivoverenvuotoa ja ohimeneviä aivoverenkiertohäiriöitä) on raportoitu.

Näiden tromboottisten verisuonitapahtumien raportoitua riskiä on punnittava huolellisesti epoetiini alfa -hoidosta saataviin hyötyihin nähden erityisesti niillä potilailla, joilla on tromboottisten verisuonitapahtumien riskitekijöitä, kuten liikapaino ja aiemmin sairastettu tromboottinen verisuonitapahtuma (esim. syvä laskimotukos, keuhkoembolia tai aivoverisuonitapahtuma).

Kaikkien potilaiden hemoglobiiniarvoja on seurattava tarkoin mahdollisen kohonneen tromboembiolariskin ja kuolemanvaaran vuoksi silloin, kun potilaiden hemoglobiiniarvot ovat suuremmat kuin käyttöaiheen mukainen pitoisuusväli.

Verihiutaleiden määrä saattaa nousta kohtalaisesti normaalin vaihteluvälin rajoissa annoksesta riippuvaisesti epoetiini alfa -hoidon aikana. Verihiutaleiden määrä palautuu ennalleen jatkohoidon aikana. Myös normaalin vaihteluvälin ylittävää trombosyttemiaa on raportoitu. Verihiutaleiden määrää suositellaan seurattavaksi säännöllisesti kahdeksan ensimmäisen hoitoviikon aikana.

Kaikki muut anemiasa aiheuttavat tekijät (raudan, folaatin tai B<sub>12</sub>-vitamiinin puutos, alumiinimyrkytys, infektio tai tulehdus, verenhukka, hemolyysi ja mistä tahansa aiheutunut luumydfibroosi) tulisi huomioida ja hoitaa ennen epoetiini alfa -hoidon aloittamista sekä tehtäessä päätöstä annoksen suurentamisesta. Seerumin ferritiiniarvot pienenevät useimmiten samaan aikaan, kun hematokriittiarvo suurenee. Optimaalista epoetiini alfa -vastetta varten on varmistettava potilaan rautavarantojen riittävyys ja tarvittaessa on annettava rautalisää (ks. kohta 4.2):

- rautalisää (elementaarirautaa 200–300 mg/vrk suun kautta aikuisille, 100–200 mg/vrk suun kautta lapsipotilaille), suositellaan kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille, joiden seerumin ferritiinipitoisuus on alle 100 ng/ml
- rautakorvaushoitoa (elementaarirautaa 200–300 mg/vrk suun kautta) suositellaan syöpäpotilaille, joiden transferrinisaturaatio on alle 20 %
- rautalisää (elementaarirautaa 200 mg/vrk suun kautta) pitää antaa autologisessa verensiirto-ohjelmassa mukana oleville potilaille useita viikkoja ennen autologisen veren talteenoton aloittamista, jotta saavutetaan suuret rautavarannot ennen epoetiini alfa -hoidon aloittamista sekä koko epoetiini alfa -hoidon keston ajaksi
- rautalisää (elementaarirautaa 200 mg/vrk suun kautta) pitää antaa koko epoetiini alfa -hoidon ajan potilaille, joille on suunniteltu suuri elektiivinen ortopedinen leikkaus. Jos mahdollista, rautalisän käyttö pitää aloittaa ennen epoetiini alfa -hoidon aloittamista, jotta saavutetaan riittävät rautavarannot.

Epoetiini alfalla hoidetuilla potilailla on erittäin harvoin todettu porfyrian kehittymistä tai pahenemista. Epoetiini alfaa on käytettävä varoen porfyriaa sairastaville potilaille.

Epoetiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, jotka voivat olla hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia. Vakavampia tapauksia on havaittu pitkävaikutteisten epoetiinien yhteydessä.

Lääkettä määrättäessä potilaille on kerrottava oireista ja ihoreaktioista on seurattava tarkasti. Jos näihin reaktioihin viittaavia oireita ilmenee, Eprex-valmisteen käyttö on lopetettava heti ja vaihtoehtoista hoitoa on harkittava.

Jos potilaalla on vakava ihoon kohdistuva reaktio, kuten Eprex-valmisteen käytöstä johtuva Stevens-Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi, hoitoa Eprex-valmisteella ei saa aloittaa kyseisellä potilaalla uudelleen missään vaiheessa.

Potilaalle annetun ESA-valmisteen (punasolutuotantoa stimuloivaa lääkeainetta) kaupan nimi on kirjattava potilastietoihin (tai mainittava niissä) selkeästi, jotta ESA-valmisteiden jäljitettävyyden parane.

Potilaille annettava punasoluja stimuloiva lääkeaine voidaan vaihtaa ainoastaan, jos asianmukainen valvonta on järjestetty.

### Varhaispunasolujen niukkuus

Vasta-ainevälitteistä varhaispunasolujen niukkuutta (pure red cell aplasia, PRCA) on todettu kuukausien tai vuosien mittaisen ihon alle annetun epoetiinihoidon jälkeen pääasiassa kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Tapauksia on raportoitu myös interferonilla ja ribaviirillä hoidetuissa C-hepatiittia sairastaneissa potilaissa, jotka ovat saaneet samanaikaisesti punasolujen tuotantoa stimuloivia lääkeaineita. Epoetiini alfa ei ole hyväksytty C-hepatiittiin liittyvän anemian hoitoon.

Potilailta, joille kehittyy hemoglobiiniarvojen heikkenemisellä (10–20 g/l kuukaudessa) osoitettu hoidon tehon äkillinen puuttuminen ja jotka tarvitsevat verensiirtoja tavallista useammin, on tarkistettava retikulosyyttiärvot ja tutkittava tavanomaiset hoitovasteen puuttumiseen johtavat syyt (esim. raudan, folaatien tai B<sub>12</sub>-vitamiinin puutos, alumiinimyrkytys, infektio tai tulehdus, verenhukka, hemolyysi ja mistä tahansa aiheutunut luuydinfibroosi).

Jos potilaalla esiintyy paradoksaalista hemoglobiiniarvojen laskua ja hänelle kehittyy vaikea anemia, johon liittyy pieni retikulosyyttimäärä, epoetiini alfa -hoito on lopetettava ja potilaalta on tutkittava erytropoietiini- ja erythropoietinivasta-aineet. Luuydinnäytteen tutkimista on myös harkittava varhaispunasolujen niukkuuden toteamiseksi.

Muiden punasolujen tuotantoa stimuloivien lääkeaineiden käyttöä ei saa aloittaa ristireaktion riskin vuoksi.

### Oireisen anemian hoito kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla aikuis- ja lapsipotilailla

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien epoetiini alfa -hoitoa saavien potilaiden hemoglobiinipitoisuus pitää mitata säännöllisesti, kunnes pitoisuus tasaantuu, ja vielä ajoittain tämän jälkeenkin.

Kroonisessa munuaisten vajaatoiminnassa hemoglobiinipitoisuuden nousunopeus tulisi olla noin 10 g/l (0,62 mmol/l) kuukautta kohti eikä se saisi ylittää 20 g/l (1,25 mmol/l) kuukautta kohti hypertension pahenemisriskin minimoimiseksi.

Potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta, ylläpito- ja korvaushoidon aikainen hemoglobiinipitoisuus ei saa ylittää hemoglobiinin pitoisuusvälin ylärajaa, ks. kohta 4.2. Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin kuoleman ja vakavien kardiovaskulaaritahtumien riskin suurentuminen, kun punasolujen tuotantoa stimuloivan lääkeaineen tavoitteena oli hemoglobiiniarvon nostaminen yli pitoisuuden 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrolloiduissa kliinisissä vertailututkimuksissa epoetiinien annosta ei todettu saatavan merkittävää hyötyä silloin, kun hemoglobiiniarvo kohosi suuremmaksi kuin oli tarpeen anemian oireiden hallitsemiseksi ja verensiirron välttämiseksi.

Jos potilaalla on krooninen munuaisten vajaatoiminta, Eprex-annoksen suurentamisessa pitää olla varovainen, sillä suuriin kumulatiivisiin epoetiiniannoksiin saattaa liittyä lisääntynyt kuolleisuuden, vakavien sydän- ja verisuoni- sekä aivoverisuonitapahtumien riski. Jos potilaan hemoglobiinipitoisuudessa todettava vaste epoetiinihoitoon on huono, muut syyt huonoon vasteeseen pitää ottaa huomioon (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Epoetiini alfa -valmistetta ihon alle saavia kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava säännöllisesti lääkkeen vaikutuksen puuttumisen varalta, joka ilmenee epoetiini alfa -hoidon hoitovasteen puuttumisena tai heikkenemisenä potilailla, joilla on aiemmin ilmennyt vaste tällaiseen hoitoon. Tälle on luonteenomaista hemoglobiiniarvojen jatkuva aleneminen epoetiini alfa -hoidon annostuksen suurentamisesta huolimatta (ks. kohta 4.8).

Osalla potilaista, joiden epoetiini alfa -annosten antoväliä on pidennetty (pidemmäksi kuin kerran viikossa), hemoglobiinipitoisuus ei välttämättä pysy riittävänä (ks. kohta 5.1), jolloin epoetiini alfa -annosta saattaa olla tarpeen suurentaa. Hemoglobiinipitoisuutta on seurattava säännöllisesti.

Suntitrombooseja on ilmennyt hemodialyysipotilailla ja erityisesti potilailla, joilla on taipumusta matalaan verenpaineeseen tai joiden valtimo-laskimofistelissä ilmenee häiriöitä (esim. ahtaumia, aneurysmia jne.). Näille potilaille suositellaan suntin varhaista korjaamista ja tromboosin estohoitoa esimerkiksi asetyylisalisyylihapolla.

Hyperkalemiaa on havaittu yksittäistapauksissa, joskaan syy-yhteyttä ei ole osoitettu. Seerumin elektrolyyttitasoja on seurattava potilailla, joilla on krooninen munuaisten vajaatoiminta. Jos seerumin kaliumtason todetaan nousseen tai olevan nousussa, asianmukaisen hyperkalemian hoidon lisäksi on harkittava epoetiini alfa -hoidon keskeyttämistä siihen asti, kunnes seerumin kaliumtaso on korjaantunut.

Hemodialyysin aikana hepariiniannosta on usein suurennettava epoetiini alfa -hoitajakson aikana kohonneen hematokriitin vuoksi. Dialyysilaitteisto voi tukkeutua, jos hepariinihoito ei ole optimaalinen.

Tähänastisten saatavilla olevien tutkimustietojen perusteella anemian korjaaminen epoetiini alfalla munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla aikuispotilailla, jotka eivät vielä saa dialyysihoitoa, ei nopeuta munuaisten vajaatoiminnan pahenemista.

#### Potilaat, joilla on kemoterapian aiheuttama anemia

Epoetiini alfa -hoitoa saavien syöpäpotilaiden hemoglobiinipitoisuus pitää mitata säännöllisesti, kunnes pitoisuus tasaantuu, ja vielä ajoittain tämän jälkeenkin.

Epoetiinit ovat kasvutekijöitä, jotka stimuloivat ensisijaisesti punasolujen tuotantoa. Erytropoietinireseptoreja voi esiintyä erilaisten kasvainsolujen pinnalla. Epoetiinien epäillään muiden kasvutekijöiden tavoin voivan stimuloida kasvainten kasvua.

Punasolutuotantoa stimuloivien lääkeaineiden osuutta kasvainten etenemisessä tai taudin etenemättömyysajan lyhenemisessä ei voida sulkea pois. Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa epoetiini alfan ja muiden punasolutuotantoa stimuloivien lääkeaineiden käyttöön liittyi vähentynyt lokoregionaalisten kasvainten kontrolli ja lyhyempi kokonaiseloonjäämisaika:

- vähensi lokoregionaalista kontrollia sädehoitoa saaneilla pitkälle edennyttä pään ja kaulan alueen syöpää sairastaneilla potilailla, kun hoidon tavoitteena oli hemoglobiinipitoisuuden nostaminen yli 140 g/l:aan (8,7 mmol/l)

- lyhensi kokonaiseloonjäämisaikaa ja lisäsi taudin etenemiseen liittyneitä kuolemia 4 kuukauden kohdalla solunsalpaajahoitoa saaneilla metastasoitunutta rintasyöpää sairastaneilla potilailla, kun hoidon tavoitteena oli hemoglobiinipitoisuuden nostaminen tasolle 120–140 g/l (7,5–8,7 mmol/l)
- lisäsi kuoleman riskiä aktiivista syöpää sairastavilla potilailla, jotka eivät saaneet solunsalpaaja- tai sädehoitoa, kun hoidon tavoitteena oli hemoglobiinipitoisuus 120 g/l (7,5 mmol/l). Punasolutuotantoa stimuloivia lääkkeitä ei ole tarkoitettu tämän potilasryhmän hoitoon.
- epoetiini alfan ja standardihoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä havaittiin taudin etenemisen tai kuoleman riskin suurentuneen 9 % primaarianalyysistä, ja metastasoitunutta rintasyöpää sairastavilla solunsalpaajahoitoa saaneilla potilailla ei voitu tilastollisesti sulkea pois 15 %:n riskin lisäystä silloin, kun he saivat hoitoa hemoglobiinipitoisuuden 100–120 g/l (6,2–7,5 mmol/l) saavuttamiseksi.

Edellä kuvatun perusteella syöpäpotilaiden anemian hoitoon tulisi joissain kliinisissä tilanteissa mieluiten käyttää verensiirtoa. Päätöksen rekombinanttierytropoietinihoidon antamisesta on perustuttava hyöty-riski-arvioon, jonka tekemiseen potilas itse osallistuu ja päätöksenteossa on otettava huomioon kulloinkin kliininen kokonaistilanne. Arvioinnissa olisi otettava huomioon mm. kasvaimen tyyppi ja sen levinneisyysaste, anemian vaikeusaste, elinajanodote, hoitoympäristö ja potilaan omat toivomukset (ks. kohta 5.1).

Solunsalpaajahoitoa saavilla syöpäpotilailla tulisi huomioida 2–3 viikon viive punasolujen tuotantoa stimuloivan lääkkeeseen annon ja erytropoietiini-indusoidujen punasolujen ilmaantumisen välillä arvioitaessa epoetiini alfa -hoidon sopivuutta (verensiirtoa todennäköisesti tarvitseva potilas).

#### Leikkauspotilaat autologisessa verensiirto-ohjelmassa

Kaikkia autologisen veren talteenottoon liittyviä varoituksia ja käyttöön liittyviä varotoimia, etenkin rutiininomaista volyyminkorvausta koskevia varotoimia, on noudatettava.

#### Potilaat, joille on suunniteltu suuri elektiivinen ortopedinen leikkaus

Leikkausten yhteydessä on aina noudatettava asianmukaisia ohjeita verensiirroista.

Suureen elektiiviseen ortopediseen leikkaukseen tuleville potilaille tulisi antaa riittävä antitromboottinen profylaksi, koska tromboottiset ja vaskulaariset tapahtumat ovat mahdollisia leikkauspotilailla erityisesti, kun potilaalla on ennestään kardiovaskulaarinen sairaus. Lisäksi on noudatettava erityistä varovaisuutta, kun potilaalla on taipumus syvien laskimotukosten muodostumiseen. Ei voida poissulkea myöskään mahdollisuutta, että epoetiini alfa -hoitoon liittyisi lisääntynyt vaara postoperatiivisten tromboottisten tai vaskulaaristen tapahtumien esiintymiseen, kun potilaan hemoglobiinin taso hoidon alussa on > 130 g/l. Siksi epoetiini alfaa ei tule käyttää potilailla, joiden hemoglobiinin lähtötaso on > 130 g/l.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Ei ole näyttöä siitä, että epoetiini alfa -hoito muuttaisi muiden lääkkeiden metaboliaa. Punasolutuotantoa vähentävät lääkkeet saattavat heikentää vastetta epoetiini alfalle.

Koska siklosporiini sitoutuu punasoluihin, lääkeinteraktion mahdollisuus on olemassa. Jos epoetiini alfaa annetaan samanaikaisesti siklosporiinin kanssa, veren siklosporiinitasoa on seurattava ja siklosporiiniannosta on sovittava hematokriittiarvon noustessa.

Tuumorinäytteiden hematologisen *in vitro* -differentiaation tai -proliferaation yhteydessä ei ole esiintynyt viitteitä interaktiosta epoetiini alfan ja granulosyyttikasvupesäkettä tai granulosyytti-makrofagikantajasoluja stimuloivien tekijöiden (G-CSF ja GM-CSF) välillä.

Metastasoitunutta rintasyöpää sairastavien aikuisten naispotilaiden ihon alle annettu epoetiini alfa -annos 40 000 IU/ml yhdessä trastutsumabiannoksen 6 mg/kg kanssa ei vaikuttanut trastutsumabin farmakokinetiikkaan.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Raskaus

Raskaana olevilla naisilla ei ole tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Siksi epoetiini alfaa tulisi käyttää raskausaikana vain, jos mahdollinen hyöty on suurempi kuin sikiölle mahdollisesti koituva riski. Epoetiini alfan käyttöä ei suositella raskaana oleville leikkauspotilaille, jotka ovat mukana autologisessa verensiirto-ohjelmassa.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö eksogeeninen epoetiini alfa ihmisen rintamaitoon. Epoetiini alfaa tulee käyttää varoen imettävälle äideille. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko epoetiini alfa -hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Epoetiini alfan käyttöä ei suositella imettävälle leikkauspotilaille, jotka ovat mukana autologisessa verensiirto-ohjelmassa.

##### Hedelmällisyys

Epoetiini alfan mahdollista vaikutusta miehen tai naisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Tutkimuksia valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### ***Turvallisuusprofiilin yhteenveto***

Yleisimmin todettu haittavaikutus epoetiini alfa -hoidon aikana oli annosriippuvainen verenpaineen nousu tai aiemmin todetun korkean verenpaineen pieneneminen. Potilaiden verenpainetta on seurattava erityisesti hoidon alkuvaiheessa (ks. kohta 4.4).

Yleisimmin esiintyneitä haittavaikutuksia, joita on havaittu kliinisissä tutkimuksissa epoetiini alfan käytön yhteydessä, ovat ripuli, pahoinvointi, oksentelu, kuume ja päänsärky. Vilustumista muistuttavia oireita voi ilmaantua erityisesti hoidon alussa.

Hengitysteiden tukkoisuutta, ylempien hengitysteiden tukkoisuus, nenän tukkoisuus ja nasofaryngiitti mukaan lukien, on raportoitu tutkimuksissa, joissa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien, mutta ei vielä dialyysihoitoa saavien, aikuispotilaiden lääkkeenantoväliä oli pidennetty.

Punasolutuotantoa stimuloivia lääkkeitä saavilla potilailla on havaittu lisääntynyt tromboottisten verisuonitapahtumien ilmaantuvuus (ks. kohta 4.4).

### ***Haittavaikutustaulukko***

Eprexin yleistä turvallisuusprofiilia tutkittiin 25 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumehoidolla tai tavallisesti käytettävällä hoidolla kontrolloidussa tutkimuksessa 2 094 aneemisella potilaalla yhteensä 3 417 mukaan otetusta tutkittavasta. Näistä potilaista 228 epoetiini alfa -hoitoa saanutta kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastanutta tutkittavaa osallistui neljään kroonista munuaisten vajaatoimintaa koskevaan tutkimukseen (2 tutkimusta potilailla ennen dialyysihoidon aloitusta [N = 131 altistettua kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavaa tutkittavaa] ja 2 dialyysihoidon saaneilla potilailla [N = 97 altistettua kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavaa tutkittavaa]); 1404 altistettua syöpäpotilasta kemoterapiasta aiheutunutta anemiaa koskevassa 16 tutkimuksessa; 147 altistettua tutkittavaa autologista verenluovutusta koskevissa kahdessa tutkimuksessa; 213 altistettua tutkittavaa leikkauksen yhteydessä tehdyssä yhdessä tutkimuksessa; ja 102 altistettua tutkittavaa kahdessa myelodysplastista oireyhtymää (MDS) koskeneessa tutkimuksessa). Haittavaikutukset, joita raportoitiin näissä tutkimuksissa  $\geq 1\%$  :lla epoetiini alfa -hoitoa saaneista tutkittavista, esitetään seuraavassa taulukossa.

Yleisyysarvio: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\,000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>MedDRA-elinjärjestelmäluokitus</b>	<b>Haittavaikutus (Preferred Term -taso)</b>	<b>Esiintymistiheys</b>
Veri ja imukudos	Varhaispunasolujen niukkuus <sup>3</sup> , trombosytomia	Harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitus	Hyperkalemia <sup>1</sup>	Melko harvinainen
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyys <sup>3</sup>	Melko harvinainen
	Anafylaktinen reaktio <sup>3</sup>	Harvinainen
Hermosto	Päänsärky	Yleinen
	Kouristukset	Melko harvinainen
Verisuonisto	Kohonnut verenpaine, laskimo- ja valtimotromboosit <sup>2</sup>	Yleinen
	Hypertensiivinen kriisi <sup>3</sup>	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä	Yleinen
	Hengitystiekongestio	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Ripuli, pahoinvointi, oksentelu	Hyvin yleinen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma	Yleinen
	Urtikaria <sup>3</sup>	Melko harvinainen
	Angioneuroottinen edeema <sup>3</sup>	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelsärky, luukipu, lihassärky, raajakipu	Yleinen
Synnyttäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt	Akuutti porfyria <sup>3</sup>	Harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume	Hyvin yleinen
	Vilunväristykset, influenssan kaltaiset oireet, pistoskohdan reaktiot, perifeerinen turvotus	Yleinen
	Lääkkeen tehon puute <sup>3</sup>	Tuntematon
Tutkimukset	Erytropoietiinin vasta- ainepositiivisuus	Harvinainen

<sup>1</sup> Dialyysihoidon yhteydessä yleinen  
<sup>2</sup> Sisältää valtimo- ja laskimotapahtumat, kuolemaan johtaneet ja kuolemaan johtamattomat, kuten syvän laskimotukoksen, keuhkoembolian, verkkokalvon verisuonitukoksen, valtimotromboosin



(sydäninfarkti mukaan lukien), aivoverisuonitapahtumat (aivoinfarkti ja aivoverenvuoto mukaan lukien), ohimenevät aivoverenkiertohäiriöt ja sunttitromboosin (dialyysilaitteet mukaan lukien) ja aneurysman arteriovenoosisen suntin tukokset

<sup>3</sup> Selitetty seuraavassa alakohdassa ja/tai kohdassa 4.4

### ***Valittujen haittavaikutusten kuvaus***

Yliherkkyyshäiriöitä, ihottumatapauksia (myös urtikariaa), anafylaktisia reaktioita ja angioedeemaa mukaan lukien, on raportoitu.

Välitöntä lääkinhoitoa ja tehohoitoa vaatineita hypertensiivisiä kriisejä, joihin on liittynyt enkefalopatiaa ja kouristuskohtauksia, on esiintynyt epoetiini alfa -hoidon aikana potilailla, joiden verenpaine on aiemmin ollut normaali tai matala. Pistävään migreenityyppiseen päänsärkyyn on kiinnitettävä erityistä huomiota mahdollisesti varoittavana oireena (ks. kohta 4.4).

Epoetiinihoidon yhteydessä on ilmoitettu vakavia ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia, mukaan lukien Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, jotka voivat olla hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia (ks. kohta 4.4).

Vasta-ainevälitteistä varhaispunasolujen niukkuutta on raportoitu hyvin harvoin, < 1/10 000 tapausta potilasvuotta kohden, kuukausien tai vuosien Eprex-hoidon jälkeen (ks. kohta 4.4).

### ***Aikuispotilaat, joilla on pienen tai keskisuuren riskin (riskitaso 1) myelodysplastinen oireyhtymä (MDS)***

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa neljälle (4,7 %) tutkittavalle ilmaantui tromboottisia verisuonitapahtumia (äkkikuolema, iskeeminen aivohalvaus, embolia ja flebiitti). Kaikki tromboottiset verisuonitapahtumat esiintyivät epoetiini alfa -ryhmässä ja tapahtuivat ensimmäisten 24 tutkimusviikon aikana. Näistä kolme varmistui tromboottiseksi verisuonitapahtumiksi, mutta yhdessä tapauksessa (äkkikuolema) tromboembolinen tapahtuma ei varmistunut. Kahdella tutkittavalla oli merkittäviä riskitekijöitä (eteisvärinä, sydämen vajaatoiminta ja tromboflebiitti).

### ***Hemodialyysihoidoa saavat kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat peditriset potilaat***

Hemodialyysiä saavista kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista peditrisistä potilaista on kliinisistä tutkimuksista ja valmisteen markkinoille tulon jälkeen vähän kokemusta. Tässä potilasryhmässä ei ole raportoitu sellaisia peditrisille potilaille erityisiä haittavaikutuksia, joita ei ole jo mainittu edellä olevassa taulukossa tai jotka eivät sopeet perussairauteen.

### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskus pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Epoetiini alfan terapeuttinen marginaali on erittäin laaja. Epoetiini alfan yliannostus saattaa tuottaa vaikutuksia, jotka ovat hormonin korostuneita farmakologisia vaikutuksia. Flebotomia voidaan tehdä, jos potilaan hemoglobiinitasot ovat erityisen korkeat. Potilaalle tulee antaa tarvittaessa myös muuta supportiivista hoitoa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: anemialääkkeet, ATC-koodi: B03XA01

#### Vaikutusmekanismi

Erytropoietiini (EPO) on pääasiassa munuaisten vasteena hypoksiaan tuottama glykoproteiinihormoni ja keskeinen veren punasolutuotannon säätelijä. EPO osallistuu erytroidisen kehityksen kaikkiin vaiheisiin ja vaikuttaa pääasiassa erytroidisten esiasteiden tasolla. Kun EPO on sitoutunut solun pinnalla olevaan reseptoriin, se aktivoi signaalitransduktioreittejä, jotka häiritsevät apoptoosia ja stimuloivat erytroidisten solujen proliferaatiota. Kiinanhamsterin munasarjasoluissa ilmentyvän rekombinantti humaani-EPO:n (epoetiini alfan) 165 aminohapon järjestys on identtinen ihmisen virtsan EPO:n aminohappojärjestyksen kanssa. Näitä kahta ei voi toiminnallisten määritysten perusteella erottaa toisistaan. Erytropoietiinin laskennallinen molekyylipaino on 32 000–40 000 daltonia.

Erytropoietiini on kasvutekijä, joka stimuloi pääasiassa punasolutuotantoa. Erytropoietiinireseptorit saattavat ilmentyä erilaisten kasvainsolujen pinnalla.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

##### *Terveet vapaaehtoiset*

Epoetiini alfa -kerta-annoksen (20 000–160 000 IU ihon alle) jälkeen havaittiin annosriippuvainen vaste tutkituille farmakodynaamisille merkkiaineille, joita olivat retikulosyytit, veren punasolut ja hemoglobiini. Retikulosyyttien prosenttiosuuden muutoksissa havaittiin selkeä pitoisuus-aikaprofiili, jossa oli havaittavissa huippu ja paluu lähtötilanteeseen. Veren punasolujen ja hemoglobiinin osalta profiili ei ollut yhtä selkeä. Kaikki farmakodynaamiset merkkiaineet lisääntyivät yleensä lineaarisesti siten, että maksimivaste saavutettiin suurimmilla annostuksilla.

Farmakodynaamisia tutkimuksia tehtiin lisäksi annoksilla 40 000 IU kerran viikossa verrattuna annokseen 150 IU/kg kolmesti viikossa. Pitoisuus-aikaprofiilin eroista huolimatta farmakodynaaminen vaste (retikulosyyttien, hemoglobiinin ja veren punasolujen kokonaismäärän prosenttimuutoksilla mitattuna) oli samankaltainen näitä annostuksia käytettäessä. Lisäksi tehdyissä tutkimuksissa verrattiin ihon alle annettuja epoetiini alfa -annoksia 40 000 IU kerran viikossa annoksiin 80 000–120 000 IU kerran kahdessa viikossa. Näiden terveillä tutkittavilla tehtyjen farmakodynaamisten tutkimusten tulosten perusteella annostus 40 000 IU kerran viikossa vaikuttaa yleisesti ottaen tehostavan veren punasolutuotantoa enemmän kuin kahden viikon välein annettava hoito huolimatta retikulosyyttituotannossa havaitusta samankaltaisuudesta kerran viikossa ja kahden viikon välein tapahtuvassa annossa.

### ***Krooninen munuaisten vajaatoiminta***

Epoetiini alfan on osoitettu stimuloivan erytropoieesia aneemisilla kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla, sekä dialyysihoitoa saavilla ja dialyysillä vielä hoitamattomilla, potilailla. Ensimmäinen osoitus vasteesta epoetiini alfalle on retikulosyyttimäärän suureneminen 10 vuorokauden kuluessa, mitä seuraa veren punasolumäärän, hemoglobiinipitoisuuden ja hematokriitin suureneminen tavallisesti 2–6 viikon kuluessa. Hemoglobiinivaste vaihtelee potilaiden välillä, ja elimistön rautavarannot ja muut samanaikaiset sairaudet saattavat vaikuttaa siihen.

### ***Kemoterapiasta aiheutuva anemia***

Kolme kertaa viikossa tai kerran viikossa annetun epoetiini alfan on osoitettu suurentavan kemoterapiaa saavien aneemisten syöpäpotilaiden hemoglobiinipitoisuutta ja vähentävän verensiirron tarvetta ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen.

Tutkimuksessa, jossa annoksia 150 IU/kg kolmesti viikossa ja 40 000 IU kerran viikossa verrattiin terveillä tutkittavilla ja aneemisilla syöpäpotilailla, retikulosyyttien, hemoglobiinin ja veren punasolujen kokonaismäärän prosenttimuutosten aikaprofiilit olivat näiden kahden annostuksen yhteydessä samankaltaiset sekä terveillä tutkittavilla että aneemisilla syöpäpotilailla. Annosten 150 IU/kg kolmesti viikossa ja 40 000 IU kerran viikossa vastaavien farmakodynaamisten parametrien AUC-arvot olivat terveillä tutkittavilla ja aneemisilla syöpäpotilailla samankaltaiset.

### ***Aikuiset leikkauspotilaat autologisessa verensiirto-ohjelmassa***

Epoetiini alfan on osoitettu stimuloivan veren punasolutuotantoa, jotta autologisen veren talteenottoa voidaan lisätä ja vähentää hemoglobiinipitoisuuden laskua aikuispotilailla, joille on suunniteltu suuri elektiivinen leikkaus ja joilta ei odoteta saatavan etukäteen talteen leikkauksen yhteydessä tarvittavaa koko verimäärää. Suurin teho havaitaan potilailla, joiden hemoglobiinipitoisuus on pieni ( $\leq 130$  g/l).

### ***Aikuispotilaat, joille on suunniteltu suuri elektiivinen ortopedinen leikkaus***

Jos potilaalle suunnitellaan suurta elektiivistä ortopedista leikkausta ja potilaan hemoglobiinipitoisuus ennen hoitoa on  $> 100 - \leq 130$  g/l, epoetiini alfan on osoitettu pienentävän allogeenisten verensiirtojen saamisen riskiä ja nopeuttavan erytroidista korjautumista (suurentunut hemoglobiinipitoisuus, hematokriitti ja retikulosyyttimäärä).

### **Kliininen teho ja turvallisuus**

### ***Krooninen munuaisten vajaatoiminta***

Epoetiini alfaa on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa aneemisilla kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla aikuispotilailla, hemodialyysiä saavat ja dialyysillä vielä hoitamattomat potilaat mukaan lukien, anemian hoitoon ja hematokriitin pitämiseen kohdepitoisuusvälillä 30–36 %.

Kun kliininen tutkimus toteutettiin aloitusannoksilla 50–150 IU/kg kolmesti viikossa, hematokriitti suureni kliinisesti merkitsevästi noin 95 %:lla potilaista. Käytännöllisesti katsoen kaikki potilaat olivat verensiirroista riippumattomia noin kahden kuukauden hoidon jälkeen. Kun tavoitteena ollut hematokriitti oli saavutettu, ylläpitoannos määriteltiin kullekin potilaalle sopivaksi.

Hematokriitin 30–36 % :ssa pitämiseen tarvittavan ylläpitoannoksen mediaani oli kolmessa laajimmassa aikuisilla dialyysipotilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa noin 75 IU/kg kolmesti viikossa.

Kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa, hemodialyysihoitoa saavien kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden elämänlaatua selvittävässä monikeskustutkimuksessa osoitettiin epoetiini alfa -hoitoa saaneiden potilaiden elämänlaadun parantuneen kliinisesti ja tilastollisesti merkitsevästi lumeryhmään verrattuna, kun uupumusta, fyysisiä oireita, ihmissuhteita ja masennusta (munuaistautiin liittyvä kysely Kidney Disease Questionnaire) mitattiin kuuden kuukauden hoidon jälkeen. Epoetiini alfa -hoitoa saaneen ryhmän potilaat otettiin mukaan myös avoimeen jatkotutkimukseen, jossa osoitettiin, että heidän elämänlaatunsa osoitettu paraneminen oli säilynyt vielä 12 kuukauden ajan.

### ***Munuaisten vajaatoimintaa sairastavat aikuispotilaat, jotka eivät vielä saa dialyysihoitoa***

Hoidon keskimääräinen kesto oli kliinisissä tutkimuksissa epoetiini alfa -hoitoa saaneilla kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka eivät saaneet dialyysihoitoa, lähes viisi kuukautta. Nämä potilaat saivat vasteen epoetiini alfa -hoitoon vastaavasti kuin dialyysihoitoa saaneilla potilailla oli havaittu. Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka eivät saaneet dialyysihoitoa, todettiin annosriippuvainen ja pitkäkestoisesti suurentunut hematokriitti, kun epoetiini alfa annettiin joko laskimoon tai ihon alle. Vastaavansuuruista hematokriitin nousua huomattiin, kun epoetiini alfa annettiin kumman tahansa näiden antoreittien kautta. Epoetiini alfa -annosten 75–150 IU/kg viikossa on lisäksi osoitettu pitävän hematokriitin 36–38 % :ssa enimmillään kuuden kuukauden ajan.

Kahdessa tutkimuksessa, joissa Eprex-hoidon antoväliä oli pidennetty (3 kertaa viikossa, kerran viikossa, kerran joka toinen viikko ja kerran joka neljäs viikko), joidenkin pidemmän antovälein lääkettä saaneiden potilaiden hemoglobiinipitoisuus ei pysynyt riittävänä, ja he täyttivät tutkimussuunnitelmassa määritellyt hemoglobiinipitoisuuteen perustuvat keskeyttämiskriteerit (0 % kerran viikossa, 3,7 % kerran joka toinen viikko ja 3,3 % kerran joka neljäs viikko lääkettä saaneessa ryhmässä).

Satunnaistetussa prospektiivisessä tutkimuksessa (CHOIR) arvioitiin 1432 aneemista kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavaa potilasta, jotka eivät saaneet dialyysihoitoa. Potilaat osoitettiin saamaan epoetiini alfa -hoitoa, jolloin hemoglobiinipitoisuuden ylläpito tavoite oli 135 g/l (suositeltua suurempi hemoglobiinipitoisuus) tai 113 g/l. Vakava kardiovaskulaaritapahtuma (kuolema, sydäninfarkti, aivohalvaus tai sairaalahoito kongestiivisen sydämen vajaatoiminnan vuoksi) todettiin 125 potilaalla (18 %) 715 potilaasta, joilla oli suurempi hemoglobiinipitoisuus, verrattuna 97 potilaaseen (14 %) 717 potilaasta, joilla oli pienempi hemoglobiinipitoisuus (riskisuhde [hazard ratio, HR] 1,3, 95 % :n luottamusväli: 1,0, 1,7, p = 0,03).

Kliinisten ESA-tutkimusten yhdistetyt *post-hoc*-analyysit tehtiin kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista potilaista (dialyysihoitoa saavat, ei dialyysihoitoa saavat, diabetesta sairastavat ja sairastamattomat potilaat). Suurempiin kumulatiivisiin ESA-annoksiin liittyi yleensä suurempi kokonaiskuolleisuuden sekä sydän- ja verisuoni- sekä aivoverisuonitapahtumien riski riippumatta siitä, sairastiko potilas diabetesta tai saiko hän dialyysihoitoa (ks. kohta 4.2 ja kohta 4.4).

### ***Hoito potilaille, joilla on kemoterapian aiheuttama anemia***

Epoetiini alfaa on tutkittu kliinisissä tutkimuksissa aikuisilla aneemisilla syöpäpotilailla, joilla oli lymfaattisia ja kiinteitä kasvaimia, sekä erilaisia kemoterapiahoitoja, platinaa ja muuta kuin platinaa sisältävät hoidot mukaan lukien, saavilla potilailla. Näissä

tutkimuksissa on osoitettu kolmesti viikossa ja kerran viikossa annetun epoetiini alfan suurentavan aneemisten syöpäpotilaiden hemoglobiinipitoisuutta ja vähentävän verensiirron tarvetta ensimmäisen hoitokuukauden jälkeen. Kaksoissokkoutettua vaihetta seurasi joissakin tutkimuksissa avoin vaihe, jossa kaikki potilaat saivat epoetiini alfaa, ja tehon havaittiin säilyvän.

Saatavissa oleva näyttö viittaa siihen, että vaste epoetiini alfa -hoitoon on samanlainen potilailla, joilla on hematologinen pahanlaatuinen sairaus ja kiinteitä kasvaimia, samoin kuin potilailla, joiden kasvain on levinnyt tai ei ole levinnyt luuytimeen. Kemoterapian verrannollinen voimakkuus osoitettiin epoetiini alfaa saaneissa ja lumelääkettä saaneissa ryhmässä näiden ryhmien samankaltaisella neutrofiilien AUC-arvolla sekä niiden potilaiden samankaltaisella osuudella epoetiini alfaa ja lumelääkettä saaneissa ryhmissä, joiden absoluuttinen neutrofiilimäärä pieneni alle 1000 solun/mikrol ja 500 solun/mikrol.

Prospektiivisessa satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, johon osallistui 375 anemiapotilasta, joilla oli erilaisia ei-myeloidisia kasvaimia ja jotka saivat muuta kuin platinapohjaista solunsalpaajahoitoa, nähtiin merkittävä lasku anemiaan liittyvien jälkitilojen (esim. väsymys, alhainen energia- ja aktiivisuustaso) esiintyvyydessä seuraavilla mittareilla ja asteikoilla mitattuna: Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) -yleisasteikko, FACT-An-väsymysasteikko ja Cancer Linear Analogue Scale (CLAS). Kahdessa muussa pienemmässä satunnaistetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa ei voitu osoittaa merkittävää paranemista elämänlaatuparametreissa EORTC-QLQ-C30-asteikolla eikä CLAS-asteikolla.

Eloojäämistä ja kasvaimen etenemistä on tutkittu viidessä laajassa kontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui yhteensä 2 833 potilasta. Tutkimuksista neljä oli kaksoissokkoutettua, lumelääkekontrolloitua tutkimusta ja yksi oli avoin tutkimus. Tutkimuksiin otettiin joko potilaita, jotka saivat kemoterapiaa (kaksi tutkimusta), tai sellaisia potilasryhmiä, joiden sairauden hoitoon punasolutuotantoa stimuloivat lääkeaineet eivät ole käyttöaiheisia: anemia syöpäpotilailla, jotka eivät saa kemoterapiaa, ja sädehoitoa saavat pään ja kaulan alueen syöpää sairastavat potilaat. Kahdessa tutkimuksessa hemoglobiinin tavoitearvo oli > 130 g/l ja kolmessa muussa tutkimuksessa tavoitearvo oli 120–140 g/l. Avoimessa tutkimuksessa ei todettu eroa kokonaiseloönjäämisessä ihmisen rekombinanttierytropoietinihoitoa saaneiden ja verrokkiryhmän välillä. Neljässä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa kokonaiseloönjäämisen riskisuhde (hazard ratio) vaihteli välillä 1,25–2,47 verrokkiryhmän hyväksi. Näissä tutkimuksissa on todettu säännönmukainen selittämätön tilastollisesti merkitsevä ylikuolleisuus potilailla, joilla oli erilaisiin yleisiin syöpiin liittyvä anemia ja jotka saivat ihmisen rekombinanttierytropoietinihoitoa, verrattuna verrokkiryhmään. Tutkimuksissa todettua kokonaiseloönjäämistä ei voitu tyydyttävästi selittää tromboosien ja muiden vastaavien komplikaatioiden esiintyvyyden eroilla ihmisen rekombinanttierytropoietinihoitoa saaneiden ja verrokkiryhmän potilaiden välillä.

Useilla epoetiiniivalmisteilla tehtyihin 53 kontrolloituun kliiniseen lääketutkimukseen osallistuneiden yli 13 900 syöpäpotilaan (solunsalpaajahoito, sädehoito, solunsalpaajahoidon ja sädehoidon yhdistelmä ja ei hoitoa) tiedot on myös analysoitu. Kokonaiseloönjääntitietojen meta-analyysistä saatiin riskisuhteen piste-estimaatiksi 1,06 verrokkiryhmän hyväksi (95 %:n luottamusväli 1,00, 1,12; 53 tutkimusta ja 13 933 potilasta), ja solunsalpaajahoitoa saaneiden syöpäpotilaiden kokonaiseloönjäämisen riskisuhde oli 1,04 (95 %:n luottamusväli 0,97, 1,11; 38 tutkimusta ja 10 441 potilasta). Meta-analyysien tulokset viittaavat myös johdonmukaisesti siihen, että ihmisen rekombinanttierytropoietinihoitoa saaneilla syöpäpotilailla on tromboembolisten tapahtumien suhteellinen riski huomattavasti lisääntynyt (ks. kohta 4.4).

Satunnaistettuun, avoimeen monikeskustutkimukseen osallistui 2 098 aneemista naista, jotka sairastivat metastasoitunutta rintasyöpää ja saivat ensilinjan tai toisen linjan kemoterapiahoitoa. Kyseessä oli vertailukelpoisuustutkimus, jossa oli tarkoitus sulkea pois epoetiini alfan ja standardihoidon yhdistelmän käyttöön liittyvä kasvaimen etenemisen tai kuoleman 15 % riskin lisäys verrattuna pelkkään standardihoitoon. Tutkijan taudin etenemisen perusteella arvioiman etenemättömyysajan (PFS) mediaani oli kummassakin ryhmässä 7,4 kuukautta (riskisuhde [HR] 1,09, 95 %:n luottamusväli: 0,99, 1,20), mikä osoittaa, että tutkimuksen tavoitetta ei saavutettu. Kliinisten tietojen keruun katkaisuaikana oli raportoitu 1337 kuolemaa. Kokonaiseloonjäämisajan mediaani oli epoetiini alfan ja standardihoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä 17,2 kuukautta verrattuna 17,4 kuukauteen pelkästään standardihoitoa saaneessa ryhmässä (riskisuhde [HR] 1,06, 95 %:n luottamusväli 0,95, 1,18). Epoetiini alfan ja standardihoidon yhdistelmää saaneen ryhmän potilaista huomattavasti harvempi sai punasolusirtoja (5,8 % versus 11,4 %), mutta huomattavasti useammalla epoetiini alfan ja standardihoidon yhdistelmää saaneen ryhmän potilaista todettiin tromboottisia verisuonitapahtumia (2,8 % versus 1,4 %).

### ***Autologinen verensiirto-ohjelma***

Epoetiini alfan autologisen veren talteenottoa parantavaa tehoa potilailla, joiden hematokriitti on matala ( $\leq 39$  % eikä anemian taustalla ole raudanpuutosta) ja joille on suunniteltu suurta ortopedista leikkausta, selvitettiin 204 potilaalla tehdyssä kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa sekä 55 potilaalla yksöissokkoutetussa lumekontrolloidussa tutkimuksessa.

Kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa potilaat saivat epoetiini alfaa 600 IU/kg tai lumelääkettä laskimoon kerran vuorokaudessa 3–4 vuorokauden välein kolmen viikon ajan (yhteensä 6 annosta). Epoetiini alfalla hoidetut potilaat pystyivät luovuttamaan keskimäärin huomattavasti useampia yksiköitä verta (4,5 yksikköä) kuin lumehoitoa saaneet potilaat (3,0 yksikköä).

Yksöissokkoutetussa tutkimuksessa potilaat saivat epoetiini alfaa 300 IU/kg tai 600 IU/kg tai lumelääkettä laskimoon kerran vuorokaudessa 3–4 vuorokauden välein kolmen viikon ajan (yhteensä 6 annosta). Epoetiini alfalla hoidetut potilaat pystyivät luovuttamaan keskimäärin huomattavasti useampia yksiköitä verta (300 IU/kg epoetiini alfaa = 4,4 yksikköä, 600 IU/kg epoetiini alfaa = 4,7 yksikköä) kuin lumehoitoa saaneet potilaat (2,9 yksikköä).

Epoetiini alfa pienensi allogeeniselle verelle altistumisen riskiä 50 % verrattuna potilaisiin, jotka eivät saaneet epoetiini alfaa.

### ***Suuri elektiivinen ortopedinen leikkaus***

Epoetiini alfan (300 IU/kg tai 100 IU/kg) tehoa allogeeniselle verensiirrolle altistumiselle on arvioitu lumekontrolloidussa, kaksoissokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa aikuispotilailla, joilla ei ollut raudanpuutosta ja joille oli suunniteltu suuri elektiivinen ortopedinen lonkka- tai polvileikkaus. Epoetiini alfaa annettiin ihon alle 10 vuorokautta ennen leikkausta, leikkauispäivänä ja neljän päivän ajan leikkauksen jälkeen. Potilaat ositettiin lähtötilanteen hemoglobiinipitoisuuden mukaan ( $\leq 100$  g/l,  $> 100$ – $130$  g/l ja  $> 130$  g/l).

Epoetiini alfa -annos 300 IU/kg vähensi allogeenisen verensiirron riskiä merkittävästi, jos potilaan hemoglobiinipitoisuus ennen hoitoa oli  $> 100$  –  $\leq 130$  g/l. 16 % epoetiini alfa -annoksia 300 IU/kg, 23 % epoetiini alfa -annoksia 100 IU/kg ja 45 % lumehoitoa saaneista potilaista tarvitsi verensiirron.

Avoimessa rinnakkaisryhmillä toteutetussa tutkimuksessa aikuispotilaille, joilla ei ollut raudan puutosta, joiden hemoglobiinipitoisuus ennen hoitoa oli  $\geq 100 - \leq 130$  g/l ja joille oli suunniteltu suuri ortopedinen lonkka- tai polvileikkaus, annettuja epoetiini alfa -annoksia 300 IU/kg ihon alle päivittäin 10 päivän ajan ennen leikkausta, leikkauspäivänä ja neljän päivän ajan leikkauksen jälkeen verrattiin epoetiini alfa -annoksiin 600 IU/kg ihon alle kerran viikossa kolmen viikon ajan ennen leikkausta ja leikkauspäivänä.

Hemoglobiinipitoisuus suureni hoitoa edeltävästä tilanteesta leikkausta edeltävään tilanteeseen annoksia 600 IU/kg viikossa saaneessa ryhmässä kaksinkertaisesti (14,4 g/l) verrattuna pitoisuuksiin, joita todettiin annoksia 300 IU/kg päivittäin saaneessa ryhmässä (7,3 g/l). Keskimääräiset hemoglobiinipitoisuudet olivat kummassakin hoitoryhmässä samankaltaiset koko leikkauksen jälkeisen ajanjakson ajan.

Kummassakin hoitoryhmässä havaittu erytropoieettinen vaste johti verensiirtoon yhtä usein (16 %:lla annoksia 600 IU/kg viikoittain saaneessa ryhmässä ja 20 %:lla annoksia 300 IU/kg päivittäin saaneessa ryhmässä).

### ***Aikuispotilaat, joilla on pienen tai keskisuuren riskin (riskitaso 1) myelodysplastinen oireyhtymä (MDS)***

Aikuisilla, joilla oli anemia ja pienen tai keskisuuren riskin (riskitaso 1) myelodysplastinen oireyhtymä (MDS), tehtiin satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu monikeskustutkimus, jossa selvitettiin epoetiini alfan tehoa ja turvallisuutta.

Tutkittavat ositettiin seulonnassa seerumin erytropoietiiniipitoisuuden (sEPO) ja aiemmin saatujen verensiirtojen mukaan. Seuraavassa taulukossa esitetään ositteen  $< 200$  mU/ml keskeiset lähtötilanteen tiedot.

#### **Lähtötilanteen tiedot tutkittavista, joiden sEPO seulonnassa $< 200$ mU/ml**

	Satunnaistaminen	
	Epoetiini alfa	Lume
Yhteensä (N) <sup>b</sup>	85 <sup>a</sup>	45
Seulonnassa sEPO $< 200$ mU/ml (N)	71	39
Hemoglobiini (g/l)		
N	71	39
Keskiarvo	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Mediaani	94,0	96,0
Vaihteluväli	(71; 109)	(69; 105)
Keskiarvon 95 %:n luottamusväli	(90,1; 94,1)	(89,3; 94,9)
Aiemmat verensiirrot		
N	71	39
Kyllä	31 (43,7 %)	17 (43,6 %)
$\leq 2$ punasoluyksikköä	16 (51,6 %)	9 (52,9 %)
$> 2$ , mutta $\leq 4$ , punasoluyksikköä	14 (45,2 %)	8 (47,1 %)
$> 4$ punasoluyksikköä	1 (3,2 %)	0
Ei	40 (56,3 %)	22 (56,4 %)

<sup>a</sup> yhdestä tutkittavasta ei ollut sEPO-tietoja

<sup>b</sup> ositteessa  $\geq 200$  mU/ml epoetiini alfa -ryhmässä oli 13 tutkittavaa ja lumeryhmässä oli 6 tutkittavaa

Erytroidinen vaste määriteltiin IWG 2006 -kriteerien (International Working Group, IWG) mukaan hemoglobiinipitoisuuden suurenemiseksi  $\geq 15$  g/l lähtötilanteesta tai siirrettyjen punasoluyksiköiden vähintään neljä yksikön absoluuttiseksi vähenemiseksi kahdeksan viikon

välein, kun vertailukohtana oli tilanne kahdeksan viikkoa ennen lähtötilannetta, sekä vasteen säilymiseksi vähintään kahdeksan viikon ajan.

Erytroidinen vaste osoitettiin tutkimuksen ensimmäisten 24 viikon aikana epoetiini alfa -ryhmässä 27 tutkittavalla 85 tutkittavasta (31,8 %) verrattuna lumeryhmän 2 tutkittavaan 45 tutkittavasta (4,4 %) ( $p < 0,001$ ). Kaikki vasteen saaneet tutkittavat olivat seulonnassa ositteessa sEPO  $< 200$  mU/ml. Tässä ositteessa 20 tutkittavaa 40 tutkittavasta (50 %), jotka eivät olleet aiemmin saaneet verensiirtoja, saivat erytroidisen vasteen ensimmäisten 24 hoitoviikon aikana verrattuna 7 tutkittavaan 31 tutkittavasta (22,6 %), jotka olivat aiemmin saaneet verensiirtoja (kaksi verensiirtoja aiemmin saanutta tutkittavaa saavutti ensisijaisen päätetapahtuman, mikä perustui siirrettyjen punasoluyksiköiden vähenemiseen absoluuttisesti vähintään 4 yksiköllä 8 viikon välein verrattuna lähtötilannetta edeltäneisiin 8 viikkoon).

Ajan mediaani lähtötilanteesta ensimmäiseen punasolusiirtoon oli epoetiini alfa -ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi pidempi verrattuna lumeryhmään (49 päivää vs. 37 päivää;  $p = 0,046$ ). Aika ensimmäiseen punasolusiirtoon oli pidentynyt epoetiini alfa -ryhmässä edelleen neljän viikon hoidon jälkeen (142 päivää vs. 50 päivää,  $p = 0,007$ ). Niiden tutkittavien prosenttiosuus, jotka saivat punasolusiirron, pieneni epoetiini alfa -ryhmässä kahdeksan viikkoa ennen lähtötilannetta olleesta 51,8 %:sta 24,7 %:iin viikkojen 16 ja 24 välillä. Lumeryhmässä punasolusiirtojen määrä samoina ajankohtina lisääntyi 48,9 %:sta 54,1 %:iin.

#### Pediatriset potilaat

##### ***Krooninen munuaisten vajaatoiminta***

Epoetiini alfaa tutkittiin avoimessa, satunnaistamattomassa, 52 viikkoa kestäneessä avoimen annosvälin kliinisessä tutkimuksessa, joka toteutettiin hemodialyysihoitoa saavilla kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla pediatrisilla potilailla. Tutkimukseen mukaan otettujen potilaiden iän mediaani oli 11,6 vuotta (vaihteluväli 0,5–20,1 vuotta).

Epoetiini alfaa annettiin dialyysihoidon jälkeen annoksina 75 IU/kg/viikko laskimoon 2–3 annokseen jaettuna, titrattiin annoksina 75 IU/kg/viikko 4 viikon välein (enintään maksimiannokseen 300 IU/kg/viikko), jotta saavutettiin hemoglobiinipitoisuuden suureneminen 10 g/l/kuukausi. Hemoglobiinin tavoitepitoisuus oli 96–112 g/l. Tämän hemoglobiinipitoisuuden saavutti kahdeksankymmentäyksi prosenttia potilaista. Ajan mediaani tavoitteen saavuttamiseen oli 11 viikkoa ja annoksen mediaani tavoitteen saavuttamisajankohtana oli 150 IU/kg/viikko. 90 % tavoitteen saavuttaneista potilaista noudatti hoito-ohjelmaa, jossa epoetiini alfaa annettiin kolme kertaa viikossa.

52 viikon kuluttua tutkimuksessa oli edelleen mukana 57 % potilaista ja annoksen mediaani oli 200 IU/kg/viikko.

Kliinisiä tietoja valmisteen antamisesta lapsille ihon alle on vähän. Lapsille annettiin viidessä suppeassa, avoimessa, kontrolloimattomassa tutkimuksessa (potilaiden lukumäärä oli 9–22, yhteensä  $N = 72$ ) epoetiini alfaa ihon alle aloitusannoksina 100–150 IU/kg/viikko. Annosta oli mahdollista suurentaa annokseen 300 IU/kg/viikko saakka. Suurin osa näiden tutkimusten potilaista ei vielä saanut dialyysihoitoa ( $N = 44$ ); 27 potilasta sai peritoneaalidialyysihoitoa ja kaksi sai hemodialyysihoitoa. Potilaat olivat iältään 4 kuukaudesta 17 vuoteen. Näiden tutkimusten menetelmissä oli kaiken kaikkiaan rajoituksensa, mutta hoitoon todettiin yleensä liittyvän hemoglobiinipitoisuuden suurenemista. Odottamattomia haittavaikutuksia ei raportoitu (ks. kohta 4.2).



## ***Kemoterapian aiheuttama anemia***

Epoetiini alfa -annoksia 600 IU/kg (jotka annettiin kerran viikossa laskimoon tai ihon alle) on tutkittu 16 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa sekä 20 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, kontrolloidussa, avoimessa tutkimuksessa pediatriisilla potilailla, joilla oli anemia ja jotka saivat myelosuppressiivista kemoterapiaa erilaisten lapsuusiän ei-myeloisten syöpien hoitoon.

16 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa (n = 222) epoetiini alfa -hoitoon ei liittynyt tilastollisesti merkitsevää vaikutusta elämänlaatuun verrattuna lumehoitoa saaneisiin, mitä mitattiin potilaan tai potilaan vanhempien raportoimaa lapsipotilaiden elämänlaatua (Paediatric Quality of Life Inventory) tai syöpää (Cancer Module) koskevilla pisteytyksillä (ensisijainen tehon päätetapahtuma). Myöskään punasolusiirtoja tarvitsevien potilaiden osuudessa ei havaittu tilastollisesti merkitsevää eroa epoetiini alfa -hoitoa ja lumehoitoa saaneiden ryhmien välillä.

20 viikkoa kestäneessä tutkimuksessa (n = 225) ei havaittu merkitsevää eroa ensisijaisessa tehoa mitanneessa päätetapahtumassa eli niiden potilaiden osuudessa, jotka tarvitsivat punasolusiirron 28 hoitopäivän jälkeen (62 % epoetiini alfaa saaneista potilaista verrattuna 69 % :iin tavanomaista hoitoa saaneista potilaista).

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Ihon alle injektiona annetun epoetiini alfan huippupitoisuus seerumissa saavutetaan 12–18 tunnissa annoksen annon jälkeen. Ihon alle viikoittain toistuvina annoksina 600 IU/kg annettuna ei tapahtunut kumuloitumista.

Ihon alle injektiona annettavan epoetiini alfan absoluuttinen biologinen hyötyosuus terveillä tutkittavilla on noin 20 %.

### Jakautuminen

Keskimääräinen jakautumistilavuus terveille tutkittaville laskimoon annettujen annosten 50 ja 100 IU/kg jälkeen oli 49,3 ml/kg. Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville tutkittaville laskimoon annetun epoetiini alfan jakautumistilavuus oli 57–107 ml/kg kertaannoksen (12 IU/kg) jälkeen ja 42–64 ml/kg toistettujen annosten (48–192 IU/kg) jälkeen. Jakautumistilavuus on siten hieman suurempi kuin plasmatilavuus.

### Eliminaatio

Epoetiini alfan puoliintumisaika on terveille tutkittaville laskimoon toistuvasti annettuna noin 4 tuntia. Ihon alle terveille tutkittaville annettuna puoliintumisaika arvioidaan olevan noin 24 tuntia.

Terveiden tutkittavien keskimääräinen aikaan ja annokseen liittyvä puhdistuma (CL/F) annosten 150 IU/kg kolmesti viikossa annon yhteydessä oli 31,2 ml/h/kg ja annosten 40 000 IU/kg kerran viikossa annon yhteydessä 12,6 ml/h/kg. Aneemisten syöpäpotilaiden keskimääräinen CL/F oli annosten 150 IU/kg kolmesti viikossa annon yhteydessä 45,8 ml/h/kg ja annosten 40 000 IU kerran viikossa yhteydessä 11,3 ml/h/kg. Useimpien syöpää sairastavien kemoterapiaa sykleinä saavien tutkittavien CL/F oli pienempi ihon alle annettujen annosten 40 000 IU kerran viikossa ja 150 IU/kg kolmesti viikossa yhteydessä verrattuna terveiden tutkittavien arvoihin.

## Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Terveillä tutkittavilla havaittiin laskimoon annettujen 150 ja 300 IU/kg kolmesti viikossa annosten jälkeen suhteessa annokseen tapahtuva epoetiini alfa -pitoisuuden suureneminen seerumissa. Ihon alle annettujen epoetiini alfa -kerta-annosten 300–2400 IU/kg jälkeen keskimääräisen  $C_{\max}$ -arvon ja annoksen sekä keskimääräisen AUC-arvon ja annoksen välinen suhde oli lineaarinen. Terveillä tutkittavilla havaittiin käänteinen suhde laskennallisen puhdistuman ja annoksen välillä.

Tutkimuksissa, joissa selvitettiin antovälin pidentämistä (40 000 IU kerran viikossa ja 80 000, 100 000 ja 120 000 IU kerran kahdessa viikossa) havaittiin keskimääräisen  $C_{\max}$ -arvon ja annoksen sekä keskimääräisen AUC-arvon ja annoksen välisen suhteen olleen vakaassa tilassa lineaarinen, mutta ei suhteessa annokseen.

## Farmakokineettiset/farmakodynaamiset suhteet

Epoetiini alfa vaikuttaa hematologisiin parametreihin antoreitistä riippumattomasti suhteessa annokseen.

### ***Pediatriset potilaat***

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla pediatrisilla potilailla on raportoitu toistetuksi laskimoon annettujen epoetiini alfa -annosten jälkeiseksi puoliintumisajaksi noin 6,2–8,7 tuntia. Epoetiini alfan farmakokineettinen profiili vaikuttaa olevan lapsilla ja nuorilla samankaltainen kuin aikuisilla.

Farmakokinetiikasta vastasyntyneillä on vähän tietoja.

Tutkimus, jossa seitsemälle hyvin pienipainoisena syntyneelle vastasyntyneelle keskoselle ja kymmenelle terveelle aikuiselle annettiin erytropoietiinia laskimoon, viittasi siihen, että jakautumistilavuus vastasyntyneillä keskosilla oli noin 1,5–2 kertaa suurempi kuin terveillä aikuisilla ja että puhdistuma vastasyntyneillä keskosilla oli noin 3 kertaa suurempi kuin terveillä aikuisilla.

### ***Munuaisten vajaatoiminta***

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille laskimoon annetun epoetiini alfan puoliintumisaika on hieman pidentynyt, noin 5 tuntia, verrattuna terveisiin tutkittaviin.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Koirilla ja rotilla, mutta ei apinoilla, tehdyissä toistuvien annosten toksisuustutkimuksissa epoetiini alfa -hoitoon liittyi subkliinistä luuydinfibroosia. Luuydinfibroosi on kroonisen munuaisten vajaatoiminnan tunnettu komplikaatio ihmisellä ja se saattaa liittyä sekundaariseen lisäkilpirauhasten liikatoimintaan tai tuntemattomiin tekijöihin. Luuydinfibroosin esiintyvyys ei lisääntynyt tutkimuksessa, jossa hemodialyysipotilaita hoidettiin epoetiini alfalla kolme vuotta verrattuna kaltaistettuun hemodialyysipotilaiden verrokkiryhmään, joita ei hoidettu epoetiini alfalla.

Epoetiini alfa ei aiheuta bakteereille geenimutaatioita (Amesin testi), nisäkässoluille kromosomipoikkeavuuksia, hiirelle mikronukleuksia eikä HGPRT-lokuksen geenimutaatioita.

Pitkäkestoisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty. Ihmisen kasvainnäytteistä saatuihin *in vitro* -löydöksiin perustuvat ristiriitaiset raportit kirjallisuudessa viittaavat

siihen, että erytropoietineilla saattaa olla kasvainten kasvua edistäviä vaikutuksia. Tämän merkitys kliiniseltä kannalta ei ole selvä.

Epoetiini alfa stimuloi ihmisen luuydinsolujen soluviljelyssä erityisesti erytropoiesia eikä vaikuta leukopoiesiin. Epoetiini alfalla ei havaittu sytotoksisia vaikutuksia luuydinsoluihin.

Epoetiini alfan on eläinkokeissa osoitettu alentavan sikiön painoa, hidastavan luutumista ja lisäävän sikiökuolleisuutta, kun sitä annettiin viikoittain noin 20 kertaa ihmiselle suositeltua viikkoannosta suurempina annoksina. Näiden muutosten tulkitaan johtuvan emon heikentyneestä painonkehityksestä eikä sen merkitystä ihmiselle terapeuttisia annoksia käytettäessä tiedetä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Polysorbaatti 80  
Glysiini  
Injektionesteisiin käytettävä vesi  
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti  
Dinatriumfosfaattidihydraatti  
Natriumkloridi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

### **6.3 Kesto aika**

18 kuukautta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Tämä säilytyslämpötila on varmistettava aina lääkkeen antoon saakka. Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa, herkkä valolle. Ei saa jäätyä. Ei saa ravistaa.

Avohoidossa potilas voi ottaa Eprexin jääkaapista ja säilyttää sitä alle 25 °C:ssa yhden kerran enintään kolmen vuorokauden ajan. Jos lääkettä ei tämän jälkeen käytetä, se on hävitettävä.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Eprex 2000 IU/ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa  
Esitäytetty ruisku 1000 IU/0,5 ml, jokaisessa pakkauksessa on 6 ruiskua (tyyppi I -laatuista lasia). Ruiskussa on mäntä (teflonoitua kumia) ja neula, jossa suojus (polypropeenikumisuojus) sekä ruiskuun kiinnitetty PROTECS™-neulanpistosuoja (polykarbonaattia).

Eprex 4000 IU/ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa  
Esitäytetty ruisku 2000 IU/0,5 ml, jokaisessa pakkauksessa on 6 ruiskua (tyyppi I -laatuista lasia). Ruiskussa on mäntä (teflonoitua kumia) ja neula, jossa suojus

(polypropeenikumisuoja) sekä ruiskuun kiinnitetty PROTECS™-neulanpistosuoja (polykarbonaattia).

Eprex 10000 IU/ml injektioneste, liuos, esitötettyssä ruiskussa

Esitötetty ruisku 3000 IU/0,3 ml, jokaisessa pakkauksessa on 6 ruiskua (tyyppi I -laatuista lasia). Ruiskussa on mäntä (teflonoitua kumia) ja neula, jossa suoju (polypropeenikumisuoja) sekä ruiskuun kiinnitetty PROTECS™-neulanpistosuoja (polykarbonaattia).

Esitötetty ruisku 4000 IU/0,4 ml, jokaisessa pakkauksessa on 6 ruiskua (tyyppi I -laatuista lasia). Ruiskussa on mäntä (teflonoitua kumia) ja neula, jossa suoju (polypropeenikumisuoja) sekä ruiskuun kiinnitetty PROTECS™-neulanpistosuoja (polykarbonaattia).

Esitötetty ruisku 5000 IU/0,5 ml, jokaisessa pakkauksessa on 6 ruiskua (tyyppi I -laatuista lasia). Ruiskussa on mäntä (teflonoitua kumia) ja neula, jossa suoju (polypropeenikumisuoja) sekä ruiskuun kiinnitetty PROTECS™-neulanpistosuoja (polykarbonaattia).

Esitötetty ruisku 6000 IU/0,6 ml, jokaisessa pakkauksessa on 6 ruiskua (tyyppi I -laatuista lasia). Ruiskussa on mäntä (teflonoitua kumia) ja neula, jossa suoju (polypropeenikumisuoja) sekä ruiskuun kiinnitetty PROTECS™-neulanpistosuoja (polykarbonaattia).

Esitötetty ruisku 8000 IU/0,8 ml, jokaisessa pakkauksessa on 6 ruiskua (tyyppi I -laatuista lasia). Ruiskussa on mäntä (teflonoitua kumia) ja neula, jossa suoju (polypropeenikumisuoja) sekä ruiskuun kiinnitetty PROTECS™-neulanpistosuoja (polykarbonaattia).

Esitötetty ruisku 10000 IU/1,0 ml, jokaisessa pakkauksessa on 6 ruiskua (tyyppi I -laatuista lasia). Ruiskussa on mäntä (teflonoitua kumia) ja neula, jossa suoju (polypropeenikumisuoja) sekä ruiskuun kiinnitetty PROTECS™-neulanpistosuoja (polykarbonaattia).

Eprex 40000 IU/ml injektioneste, liuos, esitötettyssä ruiskussa

Esitötetty ruisku 20000 IU/0,5 ml, jokaisessa pakkauksessa on 1, 4 tai 6 ruiskua (tyyppi I -laatuista lasia). Ruiskussa on mäntä (teflonoitua kumia) ja neula, jossa suoju (polypropeenikumisuoja) sekä ruiskuun kiinnitetty PROTECS™-neulanpistosuoja (polykarbonaattia).

Esitötetty ruisku 30000 IU/0,75 ml, jokaisessa pakkauksessa on 1, 4 tai 6 ruiskua (tyyppi I -laatuista lasia). Ruiskussa on mäntä (teflonoitua kumia) ja neula, jossa suoju (polypropeenikumisuoja) sekä ruiskuun kiinnitetty PROTECS™-neulanpistosuoja (polykarbonaattia).

Esitötetty ruisku 40000 IU/1,0 ml, jokaisessa pakkauksessa on 1, 4 tai 6 ruiskua (tyyppi I -laatuista lasia). Ruiskussa on mäntä (teflonoitua kumia) ja neula, jossa suoju (polypropeenikumisuoja) sekä ruiskuun kiinnitetty PROTECS™-neulanpistosuoja (polykarbonaattia).

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Valmistetta ei saa käyttää, vaan se on hävitettävä

- jos sinetti on rikki
- jos neste on värjäytynyttä tai sisältää hiukkasia

- jos tiedät tai epäilet, että valmiste on saattanut epähuomiossa jäätyä tai
- jos jääkaappi on ollut epäkunnossa.

Vain yhtä käyttökertaa varten. Ota kustakin ruiskusta ainoastaan yksi annos Eprexiä. Jos ruiskun sisältämästä annoksesta tarvitaan vain osa, poista neulan suojus, ja poista sitten ylimääräinen liuos painamalla mäntää, kunnes se on tarvittavaa annosta asteikkomerkinnoissa osoittavan numeron kohdalla. Katso pakkausselosteen kohta 3; Miten Eprexiä käytetään (*Ohjeet Eprex-ruiskeen pistämisestä varten*).

Esitetyssä ruiskussa on PROTECS™-neulanpistosuoja, joka estää käytön jälkeisiä pistostapaturmia. Pakkausselosteessa on esitetyt ruiskun sekä PROTECS™-neulanpistosuojan täydelliset käyttö- ja käsittelyohjeet.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Janssen-Cilag Oy, Vaisalantie 2, 02130 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

2000 IU/ml: 10404  
4000 IU/ml: 10405  
10000 IU/ml: 10406  
40000 IU/ml: 21645

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.2.1991  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 4.8.2008

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

17.1.2018