

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

EPREX 40000 IU/ml injektioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Epoetiini alfaa* 40000 IU/ml eli 336 mikrog/ml.

Yksi EPREX 40000 IU/1,0 ml injektiopullo sisältää 40000 IU eli 336,0 mikrog epoetiini alfaa.

* tuotettu rekombinantti-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos.

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

- Anemian hoito ja verensiirron tarpeen vähentäminen aikuispotilaille, joilla on kemoterapialla hoidettavia kiinteitä kasvaimia, pahanlaatuinen lymfooma tai multippeli myelooma ja joilla verensiirron tarve on todennäköinen perustuen arviointiin potilaan yleisilasta (esim. kardiovaskulaaritalanne, ennen solunsalpaajahoidoa esiintynyt anemia).
- Eprexillä voidaan lisätä ennen leikkausta autologisesti luovutettavan veren saantoa. Käyttöä tähän indikaatioon on punnittava raportoitujen tromboembolisten komplikaatioiden riskin suhteen. Hoitoa tulisi antaa vain lievästi aneemisille potilaille (Hb 100 - 130 g/l, [6,2 - 8,1 mmol/l], ei raudanpuutetta) jos verta säästäviä menetelmiä ei ole käytettävissä tai ne eivät ole riittäviä silloin, kun elektiiivisessä leikkauksessa tarvittava verimäärä on suuri (naisilla vähintään 4 ja miehillä vähintään 5 yksikköä).
- Eprexillä voidaan vähentää altistusta allogeeniselle verensiirrolle ennen suurta elektiiivistä ortopedistä leikkausta aikuispotilaille, joilla ei ole raudanpuutosta ja joilla on odotettavissa suurentunut verensiirtokomplikaatioiden riski. Käyttö olisi rajattava vain kohtalaisen aneemisiin potilaisiin (Hb 100 - 130 g/l), joille ei ole tarjolla luovutetun autologisen veren siirtomahdollisuutta ja joilla on odotettavissa kohtalainen verenhukka (900 - 1800 ml).
Leikkauspotilaiden sairaalahoidon yhteydessä tulee aina noudattaa asianmukaisia ohjeita verensiirroista.

4.2 Annostus ja antotapa

Antotapa.

Muiden injisoitavien valmisteiden tavoin myös tästä valmisteesta on tarkistettava, ettei liuoksessa ole hiukkasia ja ettei sen väri ole muuttunut.

- a) Laskimonsisäinen injektio: annetaan vähintään 1 - 5 minuutin kuluessa

kokonaisannoksesta riippuen.

Injektio pitäisi antaa hitaammin potilaille, joille hoito aiheuttaa nuhakuumetta muistuttavia oireita.

Ei saa antaa laskimoinfuusiona eikä sekoitettuna muihin lääkkeisiin.

- b) Ihonalainen injektio: 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, hänelle tulee antaa oikeaa annosta ja antotapaa koskevat ohjeet.

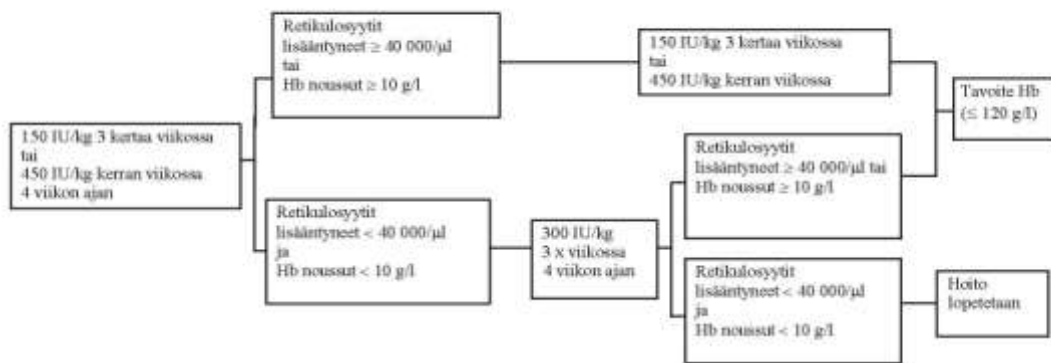
Katso pakkausselosteen kohta 3; Miten Eprexia käytetään (*Ohjeet Eprex-ruiskeen pistämistä varten*).

Potilaat, joilla on kemoterapian aiheuttama anemia:

Eprix-valmistetta tulisi antaa ihonalaisesti aneemisille potilaille (Hb \leq 100 g/l [6,2 mmol/l]). Anemian oireet ja seuraukset voivat vaihdella iän, sukupuolen ja kokonaistautikuorman mukaan. Lääkärin arvio potilaan taudinkuvasta ja tilasta on välttämätön.

Yksittäisen potilaan hemoglobiiniarvoissa tapahtuvan vaihtelun vuoksi taso voi joskus ylittää tai alittaa halutun hemoglobiiniarvon. Hemoglobiiniarvon vaihtelu tulisi hoitaa annosta muuttamalla ja ottamalla huomioon hemoglobiinin tavoitearvo, joka on 100 - 120 g/l (6,2 - 7,5 mmol/l). Jatkuva 120 g/l (7,5 mmol/l) ylittävää hemoglobiinitasoa tulee välttää. Ohjeet annoksen muuttamiseksi silloin, kun hemoglobiiniarvo ylittää 120 g/l (7,5 mmol/l) on esitetty seuraavassa.

Epoetiini alfa -hoitoa tulisi jatkaa kuukauden ajan kemoterapian päätyttyä. Aloitusannos on 150 IU/kg ihonalaisesti kolmesti viikossa. Eprix-aloitusannoksena voidaan vaihtoehtoisesti antaa 450 IU/kg ihonalaisesti kerran viikossa. 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, mutta 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. Suositeltava annosteluohjelma on esitetty seuraavassa kaaviossa:



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

Annoksen sovittaminen hemoglobiinipitoisuuden ylläpitämiseksi välillä 100 - 120 g/l:

Jos hemoglobiinipitoisuus nousee yli 20 g/l (1,25 mmol/l) kuukautta kohti tai jos hemoglobiinipitoisuus on yli 120 g/l (7,5 mmol/l), pienennä epoetiini alfa -annosta 25 - 50 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 epoetiini alfa -hoito sitten uudelleen annoksella, joka on 25 % pienempi kuin edellinen annos.

Aikuiset leikkauspotilaat autologisessa verensiirto-ohjelmassa.

Lääke annostellaan laskimonsisäisesti. Verenluovutuksen yhteydessä epoetiini alfa olisi annettava verenluovutustapahtuman jälkeen.

Lievästi aneemisille potilaille (B-Hkr 33 - 39 %), joilta on otettava etukäteen talteen ≥ 4 yksikköä verta, tulisi antaa 600 IU/kg epoetiini alfaa kahdesti viikossa kolmen viikon ajan ennen leikkausta.

Tämä hoito-ohjelma mahdollisti sen, että 81 %:lta epoetiini alfa -potilaista voitiin ottaa talteen ≥ 4 yksikköä verta verrattuna 37 %:iin lumehoitoa saaneista potilaista. Epoetiini alfa -hoito puolitti riskin altistua homologiselle verelle verrattuna potilaisiin, jotka eivät saaneet epoetiini alfaa.

Kaikille epoetiini alfa -hoitoa saaville potilaille tulisi antaa riittävää rautalisää (esim. 200 mg rautavalmistetta suun kautta päivittäin) koko epoetiini alfa-hoidon ajan. Rautalisän anto tulisi aloittaa mahdollisimman pian, jopa useita viikkoja ennen autologisen veren talteenottoa suurten rautavarastojen saavuttamiseksi ennen epoetiini alfa-hoidon aloittamista.

Aikuispotilaat, joille on suunniteltu elektiivinen ortopedinen leikkaus.

Lääke tulisi antaa ihonalaisesti.

Annossuositus on 600 IU/kg 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 päivittäin kymmenenä perättäisenä päivänä ennen leikkausta, leikkauspäivänä sekä neljänä päivänä heti leikkauksen jälkeen. Jos hemoglobiini nousee tasolle 150 g/l tai korkeammalle ennen leikkausta tehtävässä hematologisessa arvioinnissa, epoetiini alfa -lääkitys lopetetaan eikä lisäannoksia enää anneta.

Hoidon alussa on varmistettava, ettei potilaalla ole raudanpuutosta.

Kaikille epoetiini alfa -hoitoa saaville potilaille tulisi antaa riittävästi lisärautaa (esim. 200 mg rautavalmistetta päivittäin oraalisesti) koko epoetiini alfa -hoidon ajan. Silloin kun mahdollista, lisärautahoito olisi aloitettava ennen epoetiini alfa -hoitoa, jotta elimistön rautavarastot täyttyvät riittävästi.

4.3 Vasta-aiheet

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

Hallitsematon hypertensio.

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

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai apuaineille.

Epoetiini alfa -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.

Varovaisuutta on noudatettava epoetiini alfan käytössä, jos potilaalla on epilepsia tai krooninen maksan vajaatoiminta.

Epoetiini alfa -hoitoa saavien kroonista munuaisten vajaatoimintaa ja syöpää sairastavien potilaiden hemoglobiiniarvot on mitattava säännöllisesti, kunnes vakaa taso on saavutettu ja määrääjain myös sen jälkeen.

Kaikkien potilaiden hemoglobiiniarvoja on seurattava tarkoin mahdollisen kohonneen tromboemboliariskin ja kuolemanvaaran vuoksi silloin, kun potilaiden hemoglobiiniarvot ovat suuremmat kuin käyttöaiheen mukaiset tavoitearvot.

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

Kaikki muut anemiaa aiheuttavat tekijät (raudanpuute, hemolyysi, verenmenetys, B₁₂-

vitamiinin tai folaatin puute) tulisi huomioida ja hoitaa ennen epoetiini alfa -hoidon aloittamista. Seerumin ferritiiniarvot pienenevät useimmiten samaan aikaan kun hematokriittiarvo suurenee. Optimaalista epoetiini alfa -vastetta varten on varmistettava potilaan rautavarastojen riittävyys:

- rautakorvaushoitoa 200 - 300 mg/vrk suun kautta suositellaan kaikille syöpäpotilaille, joiden transferriniiniasaturaatio on alle 20 %.

Kaikki nämä anemiaan myötävaikuttavat tekijät tulisi myös huomioida huolellisesti päätettäessä syöpäpotilaiden epoetiini alfa -annoksen suurentamisesta.

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

Potilaalle annetun ESA-valmisteeseen (punasolutuotantoa stimuloivaa lääkeainetta) kauppanimi on kirjattava potilastietoihin (tai mainittava niissä) selkeästi, jotta ESA-valmisteiden jäljitettävyys 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 ribaviriinillä hoidetuissa C-hepatiittia sairastaneissa potilaissa, jotka ovat saaneet samanaikaisesti punasolujen tuotantoa stimuloivia lääkeaineita. Eprexiä 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 retikulosyyttiarvot ja tutkittava tavanomaiset hoitovasteen puuttumiseen johtavat syyt (esim. raudan, folaatin tai B₁₂-vitamiinin puutos, alumiinimyrkytys, infektio tai tulehdus, verenhukka ja hemolyysi).

Jos potilaalla esiintyy paradoksaalista hemoglobiiniarvojen laskua ja hänelle kehittyy vaikea anemia, johon liittyy pieni retikulosyyttimäärä, Eprex-hoito on lopetettava ja potilaalta on tutkittava erytropoietiini -vasta-aineet. Luuydinnäytteen tutkimista on myös harkittava varhaispunasolujen niukkuuden toteamiseksi. Muiden punasolujen tuotantoa stimuloivien lääkeaineiden käyttöä ei saa aloittaa ristireaktion riskin vuoksi.

Potilaat, joilla on kemoterapian aiheuttama anemia:

Epoetiinit ovat kasvutekijöitä, jotka stimuloivat ensisijaisesti punasolujen tuotantoa. Erytropoietiinireseptoreja voi esiintyä erilaisten kasvainsolujen pinnalla. Epoetiinien epäillään muiden kasvutekijöiden tavoin voivan stimuloida pahanlaatuisten kasvainten kasvua. Useissa kontrolloiduissa tutkimuksissa epoetiinien ei todettu parantavan kokonaiseloonjäämistä tai vähentävän kasvaimen etenemistä syöpään liittyvää anemiasairastavilla potilailla.

Kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa todettiin, että Eprexin ja muiden punasolutuotantoa stimuloivien lääkeaineiden käyttö:

- vähensi lokoregionaalista kontrollia sädehoitoa saaneilla pitkälle edennytään pään ja kaulan alueen syöpää sairastaneilla potilailla, kun hoidon tavoitteena oli hemoglobiiniarvon nostaminen yli 140 g/l:aan (8,7 mmol/l)
- lyhensi kokonaiseloonjäämisaikaa ja lisäsi taudin etenemiseen liittyneitä kuolemia 4 kuukauden kohdalla solunsalpaajahoitoa saaneilla metastoitunutta rintasyöpää

sairastaneilla potilailla, kun hoidon tavoitteena oli hemoglobiiniarvon nostaminen tasolle 120 – 140 g/l (7,5 – 8,7 mmol/l)

- lisäsi kuoleman riskiä aktiivista pahanlaatuista syöpää sairastavilla potilailla, jotka eivät saaneet solunsalpaaja- tai sädehoitoa, kun hoidon tavoitteena oli hemoglobiiniarvo 120 g/l (7,5 mmol/l). Punasolutuotantoa stimuloivia lääkkeitä ei ole tarkoitettu tämän potilasryhmän hoitoon.

Edellä kuvatun perusteella syöpäpotilaiden anemian hoitoon tulisi joissain kliinisissä tilanteissa mieluiten käyttää verensiirtoa. Päätöksen rekombinanttierytropoietiinihoidon 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 lääkkeen annon ja erytropoietiini-indusoitujen punasolujen ilmaantumisen välillä arvioitaessa epoetiini alfa -hoidon sopivuutta (verensiirtoa todennäköisesti tarvitseva potilas).

Punasolutuotantoa stimuloivia lääkkeitä saavilla syöpäpotilailla on havaittu tromboottisten verisuonitapahtumien (thrombotic vascular events, TVEs) esiintyvyyden lisääntyneen (ks. kohta 4.8). Tätä riskiä on punnittava huolellisesti (epoetiini alfa) hoidosta saataviin hyötyihin nähden erityisesti niillä syöpäpotilailla, joilla verisuonitapahtumien riski on lisääntynyt, kuten liikapainoisilla potilailla ja potilailla, joilla on aiemmin ollut verisuonitukos (esim. syvä laskimotukos tai keuhkoembolia). Metastoitunutta rintasyöpää sairastaville naisille suunniteltiin tutkimus (BEST-tutkimus), jonka tarkoituksena oli selvittää hoitotuloksien mahdollinen parannus anemian korjaamista pidemmälle ulottuvalla epoetiini alfa -hoidolla. Tutkimuksessa kuolemaan johtaneiden tromboembolioiden esiintyvyys oli korkeampi epoetiini alfa saaneilla kuin lumelääkettä saaneilla potilailla.

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 elektiivinen ortopedinen leikkaus

Silloin kun mahdollista anemian syy tulisi selvittää ja hoitaa ennen epoetiini alfa -hoidon aloittamista potilailla, joille on suunniteltu elektiivinen ortopedinen leikkaus.

Tässä potilasryhmässä tromboottiset tapahtumat ovat mahdollisia ja tämä vaara on huolellisesti punnittava hoidosta saatavissa olevaan hyötyyn nähden.

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 sitä ei tule käyttää potilailla, joiden hemoglobiinin lähtötaso on > 130 g/l.

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Epex-valmistetta ihon alle saavia kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita on seurattava säännöllisesti lääkkeen vaikutuksen puuttumisen varalta, joka ilmenee Epex-

hoidon hoitovasteen puuttumisena tai heikkenemisenä potilailla, joilla on aiemmin ilmennyt vaste tällaiseen hoitoon. Tälle on luonteenomaista hemoglobiiniarvojen jatkuva aleneminen Eprex-hoidon annostuksen suurentamisesta huolimatta.

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Ei ole näyttöä siitä, että epoetiini alfa -hoito muuttaisi muiden lääkkeiden aineenvaihduntaa. Koska siklosporiini sitoutuu punasoluihin, lääkeinteraktion mahdollisuus on kuitenkin olemassa. Jos epoetiini alfaa annetaan samanaikaisesti siklosporiinin kanssa, veren siklosporiinitasoa on seurattava ja siklosporiiniannosta on sovitettava hematokriittiarvon noustessa.

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

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaana olevilla naisilla ei ole tehty riittäviä tai hyvin kontrolloituja tutkimuksia. Koe-eläintutkimuksissa valmisteella on osoitettu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Siksi epoetiini alfan käyttöä ei suositella raskaana oleville eikä imettäville leikkauspotilaille, jotka ovat mukana autologisessa verensiirto-ohjelmassa.

Ei tiedetä erittyykö eksogeeninen epoetiini alfa ihmisellä äidinmaitoon. Epoetiini alfaa tulee käyttää varoen imettäville äideille. Päätös imetyksen jatkamisesta/lopettamisesta tai epoetiini alfa -hoidon jatkamisesta/lopettamisesta on tehtävä ottaen huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja epoetiini alfa -hoidon hyödyt äidille.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei ole.

4.8 Haittavaikutukset

Yleistä

Syöpää tai kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla yleisimmin todettu haittavaikutus epoetiini alfa -hoidon aikana oli annosriippuvainen verenpaineen nousu tai aiemmin todetun korkean verenpaineen paheneminen. Potilaiden verenpainetta on seurattava erityisesti hoidon alkuvaiheessa (ks. kohta 4.4). Muita yleisiä haittavaikutuksia, joita on havaittu kliinisissä tutkimuksissa epoetiini alfan käytön yhteydessä ovat syvä laskimotukos, keuhkoembolia, kouristuskohtaukset, ripuli, pahoinvointi, päänsärky, vilustumista muistuttavat oireet, kuume, ihottuma ja oksentelu. Vilustumista muistuttavia oireita, kuten päänsärkyä, nivelsärkyä, lihassärkyä ja kuumetta voi ilmaantua erityisesti hoidon alussa. Oireiden esiintyvyys voi vaihdella käyttöaiheesta riippuen (ks. alla oleva taulukko).

Vakavia haittavaikutuksia ovat valtimo- ja laskimotukos ja embolia (myös joitakin kuolemaan johtaneita tapauksia), kuten syvä laskimotukos, keuhkoemboliat, valtimotukos (mukaan lukien sydäninfarkti ja sydänlihaskemia), verkkokalvotromboosi ja sunttitromboosi (mukaan lukien dialyysilaitteet). Epoetiini alfa -valmisteella tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa on lisäksi raportoitu aivoverenkiertohäiriöitä (mukaan lukien aivoinfarkti ja aivoverenvuoto) ja ohimeneviä aivoverenkiertohäiriöitä.

Aneurysmia on raportoitu.

Yliherkkyysoireita, kuten ihottumaa, nokkosihottumaa, anafylaktisia reaktioita ja angioneuroottista edeemaa on raportoitu.

Myös epoetiini alfa -hoidon aikana on ilmennyt välitöntä lääkärin- ja tehohoitoa vaatinutta äkkiä vaarallisen korkeaksi kohonnutta verenpainetta (hypertensiivinen kriisi), johon liittyi enkefalopatiaa ja kouristuskohtauksia potilailla, joilla oli aiemmin normaali tai matala verenpaine. Mahdollisena varoitusmerkkinä tulisi kiinnittää erityistä huomiota äkillisesti ilmenevään pistävään migreenityyppiseen päänsärkyyn.

Vasta-ainevälitteistä varhaispunasolujen niukkuutta on raportoitu hyvin harvoin alle yhdessä tapauksessa 10 000 potilasvuotta kohti kuukausia tai vuosia kestäneen Eprex-hoidon jälkeen (ks. kohta 4.4).

Eprexin kokonaisturvallisuutta arvioitiin lumelääkekontrolloiduissa, kaksoissokkoutetuissa kliinisissä rekisteröintitutkimuksissa, joihin osallistui 142 kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavaa ja 765 syöpäpotilasta. Haittavaikutukset, joita esiintyi $\geq 0,2$ %:lla Eprex-hoitoa saaneista potilaista näissä tutkimuksissa, kliinisissä lisätutkimuksissa ja myyntiluvan saamisen jälkeen, on esitetty seuraavassa taulukossa. Haittavaikutukset on luokiteltu elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan.

Esiintymistiheydet määritellään seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$). Esiintymistiheydeksi on määritetty tuntematon, jos haittavaikutusta ei ole raportoitu lumelääkekontrolloiduissa, kaksoissokkoutetuissa kliinisissä rekisteröintitutkimuksissa tai jos muu saatavissa oleva aineisto ei riitä esiintymistiheyden arviointiin.

Kunkin esiintymistiheysluokan haittavaikutukset on esitetty niiden vakavuuden mukaan (vakavin ensin).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Melko harvinainen	trombosytomia (syöpäpotilaat)
	Esiintymistiheys tuntematon	erytropoietiinin vasta-ainevälitteinen varhaispunasolujen niukkuus ¹ trombosytomia (kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat)
Immuunijärjestelmä	Esiintymistiheys tuntematon	anafylaktinen reaktio yliherkkyys
Hermosto	Hyvin yleinen	päänsärky (syöpäpotilaat)
	Yleinen	kouristuskohtaukset (kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat) päänsärky (kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat)
	Melko harvinainen	aivoverenvuoto ² kouristuskohtaukset (syöpäpotilaat)

	Esiintymistiheys tuntematon	aivoverenkiertohäiriö ² hypertensiivinen enkefalopatia ohimenevä aivoverenkiertohäiriö
Silmät	Esiintymistiheys tuntematon	verkkokalvotromboosi
Verisuonisto	Yleinen	syvä laskimotukos ² (syöpäpotilaat) kohonnut verenpaine
	Esiintymistiheys tuntematon	syvä laskimotukos ² (kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat) valtimotukos hypertensiivinen kriisi
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	keuhkoembolia ² (syöpäpotilaat)
	Esiintymistiheys tuntematon	keuhkoembolia ² (kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat)
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	pahoinvointi
	Yleinen	ripuli (syöpäpotilaat) oksentelu
	Melko harvinainen	ripuli (kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat)
Iho ja ihonalainen kudος	Yleinen	ihottuma
	Esiintymistiheys tuntematon	angioneuroottinen edeema nokkosihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudos	Hyvin yleinen	nivelsärky (kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat)
	Yleinen	nivelsärky (syöpäpotilaat)
	Melko harvinainen	lihassärky (syöpäpotilaat)
	Esiintymistiheys tuntematon	lihassärky (kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat)
Synnynnäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt	Esiintymistiheys tuntematon	porfyria
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	kuume (syöpäpotilaat) vilustumista muistuttavat oireet (kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat)
	Yleinen	vilustumista muistuttavat oireet (syöpäpotilaat)

	Esiintymistiheys tuntematon	tehon puute perifeerinen turvotus kuume (kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat) pistoskohdan reaktiot
Tutkimukset	Esiintymistiheys tuntematon	anti-erytropoietiini-vasta-aine positiivinen ¹
Vammat ja myrkytykset	Yleinen	sunttitromboosit mukaan lukien dialyysilaitteet (kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat)

¹ esiintymistiheyttä ei voida määrittellä kliinisten tutkimusten perusteella.

² sisältää kuolemaan johtaneet tapaukset.

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavat potilaat

Kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla yli 120 g/l hemoglobiiniarvo voi liittyä suurentuneeseen kardiovaskulaaristen tapahtumien riskiin, mukaan lukien kuolema (ks. kohta 4.4).

Sunttitrombooseja on ilmennyt dialyysipotilailla ja erityisesti potilailla, joilla on taipumusta matalaan verenpaineeseen tai joiden valtimo-laskimofistelissä ilmenee häiriöitä (esim. ahtaumia, aneurysmia jne.) (ks. kohta 4.4).

Syöpäpotilaat

Kohonnutta tromboemboliatapahtumien ilmaantuvuutta on raportoitu punasolutuotantoa stimuloivaa lääkeainetta, mukaan lukien epoetiini alfaa, saaneilla syöpäpotilailla (ks. kohta 4.4).

Leikkauspotilaat

Tromboottisten/vaskulaaristen tapahtumien ilmaantuvuus (joista suurin osa oli syviä laskimotukoksia) potilailla, joille oli suunniteltu laaja elektiivinen ortopedinen leikkaus ja joiden hemoglobiiniarvo lähtötilanteessa oli 100 – 130 g/l, näytti olevan samansuuruinen kliinisiin tutkimuksiin osallistuneen kokonaispotilaspopulaation epoetiini alfaa eri annoksina saaneiden ja lumelääkettä saaneiden ryhmissä, vaikka kliinistä kokemusta on vain vähän.

Lisäksi ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että epoetiini alfa -hoito saattaa liittyä lisääntyneeseen leikkauksenjälkeisten tromboottisten/vaskulaaristen tapahtumien riskiin potilailla, joiden hemoglobiiniarvo lähtötilanteessa oli yli 130 g/l.

4.9 Yliannostus

Epoetiini alfan terapeuttinen alue 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

ATC-koodi: B03XA01

Erytropoietiini on glykoproteiini, joka mitoosia stimuloivana tekijänä ja differentiaatiota aiheuttavana hormonina stimuloi punasolujen muodostusta kantasolujen esiasteista.

Erytropoietiinin näennäinen molekyylipaino on 32 000 - 40 000 daltonia. Molekyylin proteiinifraktion osuus on noin 58 % ja se muodostuu 165 aminohaposta. Neljä hiilihydraattiketjua yhdistyvät proteiiniin kolmen N-glykosidisiteen ja yhden O-glykosidisiteen välityksellä. Geeniteknologisesti tuotettu epoetiini alfa on glykosyloitu ja sen aminohappo- ja hiilihydraattikoostumus on täysin samanlainen kuin aneemisten potilaiden virtsasta eristetyssä ihmisen endogeenisessä erytropoietiinissa.

Epoetiini alfan puhtausaste on suurin mitä nykyteknologialla voidaan saavuttaa. Tuotannossa käytettävän solulinjan jäänteitä ei voida havaita ihmisellä käytettävillä vaikuttavan aineen pitoisuuksilla.

Epoetiini alfan biologinen teho on osoitettu erilaisissa eläinmalleissa *in vivo* (terveillä ja aneemisilla rotilla, polysytemisillä hiirillä). Epoetiini alfan anto lisää punasolujen määrää, suurentaa hemoglobiiniarvoja, lisää retikulosyyttien määrää sekä ⁵⁹Fe:n inkorporaationopeutta.

³H-tymidiinin inkorporaation pernan tumallisiin punasoluihin on todettu lisääntyvän *in vitro* (hiiren punasoluviljelmä) epoetiini alfalla tapahtuneen inkubaation jälkeen.

Ihmisen luuydinsoluviljelmien avulla voitiin osoittaa, että epoetiini alfa stimuloi erytropoiesia spesifisesti eikä vaikuta leukopoiesiin. Epoetiini alfalla ei havaittu sytotoksisia vaikutuksia luuydinsoluihin.

Kolmeen lumelääkekontrolloituun tutkimukseen osallistui 721 syöpäpotilasta, jotka saivat muuta kuin platinapohjaista solunsalpaajahoitoa: 389 potilasta joilla oli hematologisia syöpäsairauksia (221 multippeli myeloomaa, 144 non-Hodkin's lymfoomaa ja 24 muuta hematologista maligniteettia) sekä 332 potilasta joilla oli kiinteitä kasvaimia (172 rinnassa, 64 sukupuolielimissä, 23 keuhkoissa, 22 eturauhasessa, 21 ruoansulatuskanavassa ja 30 muissa elimissä). Kahteen laajaan avoimeen tutkimukseen osallistui 2697 syöpäpotilasta, jotka saivat muuta kuin platinapohjaista solunsalpaajahoitoa: 1895 potilasta joilla oli kiinteitä kasvaimia (683 rinnassa, 260 keuhkoissa, 174 sukupuolielimissä, 300 ruoansulatuskanavassa ja 478 muissa elimissä) sekä 802 potilasta joilla oli hematologisia syöpäsairauksia.

Prospektiivisessä 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.

Erytropoietiini on kasvutekijä, joka stimuloi ensisijaisesti punasolujen tuotantoa.

Erytropoietiinireseptoreja voi esiintyä erilaisten kasvainsolujen pinnalla.

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 kokonaiselojäämisessä ihmisen rekombinanttierytropoietiinihoitoa saaneiden ja verrokkiryhmän välillä. Neljässä lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa kokonaiselojäämisen riskisuhde (hazard ratio) vaihteli välillä 1,25 – 2,47 verrokkiryhmän hyväksi. Näissä tutkimuksissa on todettu säännönmukainen selittämätön tilastollisesti merkitsevä ylikuolleisuus potilailla, joilla oli useisiin yleisiin syöpiin liittyvä anemia ja jotka saivat ihmisen rekombinanttierytropoietiinihoitoa verrattuna verrokkiryhmään. Tutkimuksissa todettua kokonaiselojäämistä ei voitu tyydyttävästi selittää tromboosien ja muiden vastaavien komplikaatioiden esiintyvyyden eroilla ihmisen rekombinanttierytropoietiinihoitoa saaneiden ja verrokkiryhmän potilaiden välillä.

Useilla epoetiini- ja epoetiini-eräillä tehtyihin 53 kontrolloituun kliiniseen lääketutkimukseen osallistuneiden yli 13 900 syöpäpotilaan (solunsalpaajahoidon, sädehoito, solunsalpaajahoidon ja sädehoidon yhdistelmä ja ei hoitoa) tiedot on myös analysoitu. Kokonaiselojäämistietojen meta-analyysistä saatiin riskisuhteen piste-estimaatiksi 1,06 verrokkiryhmän hyväksi (95 %:n luottamusväli 1,00, 1,12; 53 tutkimusta ja 13 933 potilasta), ja solunsalpaajahoidon saaneiden syöpäpotilaiden kokonaiselojäämisen 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 rekombinantti humaani erytropoietiini -hoitoa saaneilla syöpäpotilailla on tromboembolisten tapahtumien suhteellinen riski huomattavasti lisääntynyt (ks. kohta 4.4).

5.2 Farmakokinetiikka

- Laskimonsisäinen anto

Epoetiini alfan mittaukset toistuvassa laskimonsisäisessä annostelussa osoittivat, että sen puoliintumisaika on noin 4 tuntia terveillä koehenkilöillä.

- Ihonalainen anto.

Ihonalaisen injektion jälkeen seerumin epoetiini alfa -tasot ovat paljon alhaisemmat kuin laskimonsisäisen injektion jälkeen. Tasot kohoavat hitaasti ja saavuttavat huippunsa 12 - 18 tunnin kuluttua annosta. Enimmäispitoisuus on aina selvästi pienempi kuin laskimonsisäisessä annossa saavutettava enimmäispitoisuus (noin 1/20 arvosta). Kertymistä ei tapahdu: tasot pysyvät samoina riippumatta siitä, määritetäänkö ne 24 tunnin kuluttua ensimmäisestä injektioista vai 24 tunnin kuluttua viimeisestä injektioista. Puoliintumisaikaa on vaikea arvioida ihonalaisessa annostelussa, sen arvellaan olevan noin 24 tuntia. Ihonalaisesti injisoidun epoetiini alfan biologinen hyötyosuus on huomattavasti pienempi kuin laskimonsisäisessä annostelussa: noin 20 %.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eräissä koirilla ja rotilla, mutta ei apinoilla, tehdyissä prekliinisissä 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 vakioituun hemodialyysipotilaiden verrokkiryhmään, joita ei hoidettu epoetiini alfalla).

Koe-eläintutkimuksissa epoetiini alfan on osoitettu alentavan sikiön ruumiinpainoa, hidastavan luutumista ja lisäävän sikiökuolleisuutta noin 20-kertaisina viikkoannoksina verrattuna ihmiselle suositeltavaan viikkoannokseen. Näiden muutosten katsotaan olevan sekundaarisia äidin painon nousun vähenemiselle.

Epoetiini alfasta ei todettu aiheutuneen muutoksia bakteereilla ja nisäkässoluviljelmillä tehdyissä mutageenisuustesteissä eikä hiiren mikronukleustestissä *in vivo*.

Pitkäkestoisia karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty. Kirjallisuudessa on ristiriitaisia raportteja siitä, onko erytropoietiineilla kasvainten kasvua edistäviä vaikutuksia. Nämä raportit perustuvat ihmisen kasvainnäytteistä saatuihin *in vitro* löydöksiin, mutta niiden merkitys kliiniseltä kannalta ei ole selvä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glysiini
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

Apuaineet, joilla on tunnettu vaikutus (tässä lääkevalmisteessa alle 1 mmol):
Natriumdivetyfosfaattidihydraatti
Dinatriumfosfaattidihydraatti
Natriumkloridi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C). Tämä säilytyslämpötila on varmistettava aina lääkkeen antoon saakka. Pidä injektiopullo 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.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1,0 ml:n injektiopullo 40000 IU/ml injektiota varten, jokaisessa pakkauksessa on 1, 4 tai 6 injektiopulloa (tyyppi I -laatuista lasia), joissa on sulkimet (teflonoitua kumia).

6.6 Käyttö- ja käsittely- sekä hävittämisohjeet

Ei saa antaa laskimonsisäisenä infuusiona eikä yhdessä muiden lääkeluosten kanssa.

Ennen käyttämistä, ota Eprex injektiopullo jääkaapista ja anna sen lämmetä huoneenlämpöiseksi. Tämä vie yleensä noin 15 – 30 minuuttia.

Valmistetta ei saa käyttää, vaan se on hävitettävä, jos:

- sinetti on rikki
- neste on värjäytynyttä tai sisältää hiukkasia
- tiedät tai epäilet, että valmiste on saattanut epähuomiossa jäätä tai
- jääkaappi on ollut epäkunnossa.

Vain yhtä käyttökertaa varten. Ota ainoastaan yksi Eprex-annos kustakin injektiopullostasi. Katso pakkausselosteen kohta 3, Miten Eprexiä käytetään (*Ohjeet Eprex-ruiskeen pistämisestä varten*).

Käyttämätön lääkevalmiste ja jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Janssen-Cilag Oy, Vaisialantie 2, 02130 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO

13958

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvanuudistamispäivämäärä: 29.07.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.6.2011