

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 pediatriisille hemodialyysipotilaille ja aikuisille peritoneaalidialyysipotilaille
- 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, pahanlaatuisen lymfooma tai multippeli myelooma ja joilla verensiirron tarve on todennäköinen perustuen arvioon potilaan yleisilasta (esim. kardiovaskulaaritalanne, ennen solunsalpaajahoidon aloittamista esiintynyt anemia).

Eporex on tarkoitettu aikuisille verensiirto-ohjelmassa 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 elektivisessä leikkauksessa tarvittava verimäärä on suuri (naisilla vähintään 4 ja miehillä vähintään 5 yksikköä).

Eporex on tarkoitettu aikuisille, joilla ei ole raudanpuutosta, ennen suurta elektivistä 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 ≤ 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 B₁₂-vitamiinin puutos, alumiinimyrkytys, infektio tai tulehdus, verenhukka, hemolyysi ja mistä tahansa aiheutunut luumyofibroosi) on tutkittava ja hoidettava ennen epoetiini alfa -hoidon aloittamista sekä päätettäessä annoksen suurentamisesta. Jotta optimaalinen vaste epoetiini alfalle voidaan varmistaa, riittävät rautavarannot 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 dialyysihoitoa

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

Suosittelu 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.

Epexiä 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.

Epex 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 ≥ 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.

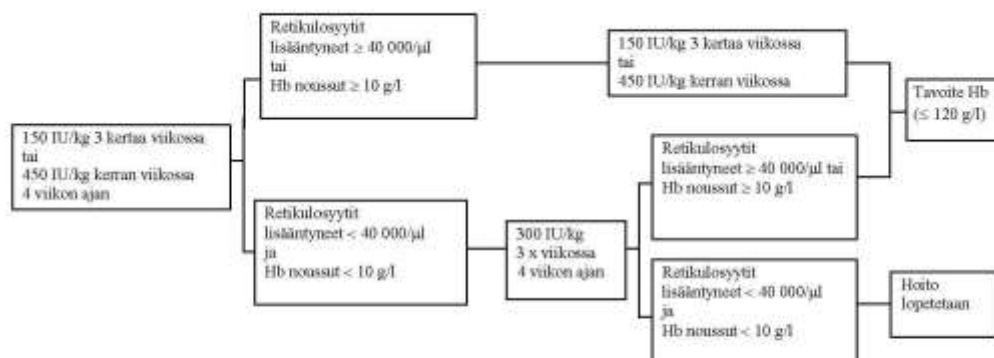
Jos hemoglobiinipitoisuus on noussut < 10 g/l ($< 0,62$ mmol/l) ja retikulosyyttien määrä on lisääntynyt $< 40\,000$ solua/mikrol yli lähtötason, vastetta ei todennäköisesti saavuteta ja hoito tulisi lopettaa.

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 ≥ 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 ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)).

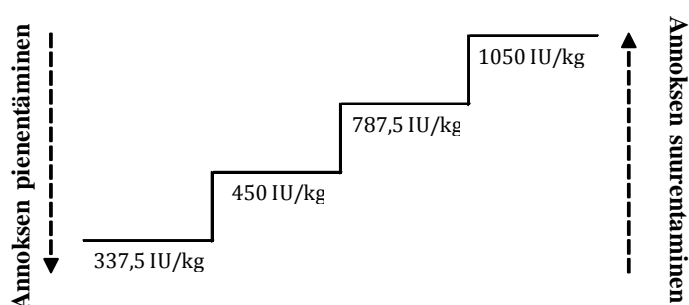
Suosittelu aloitusannos on 450 IU/kg (kokonaisannos on enintään 40 000 IU) ihon alle kerran viikossa. Annosten välin pitää olla vähintään 5 päivää.

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 ≥ 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 elekttiivinen 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.

Asteikkomerkinnot

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 tromboemboliariskin 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 trombosytomiaa on raportoitu. Verihiutaleiden määrää suositellaan seurattavaksi säännöllisesti kahdeksan ensimmäisen hoitoviikon aikana.

Kaikki muut anemiasa aiheuttavat tekijät (raudan, folaatin tai B₁₂-vitamiinin puutos, alumiinimyrkytys, infektio tai tulehdus, verenhukka, hemolyysi ja mistä tahansa aiheutunut luumenfibroosi) 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 transferriniisaturaatio 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 porfyriian 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 ihoreaktioita 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 ja eränumero on kirjattava potilastietoihin (tai mainittava niissä) selkeästi, jotta ESA-valmisteiden jäljitettävyys paranee.

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 epoetiini alfa -hoidon jälkeen.

Tapauksia on raportoitu myös interferonilla ja ribaviriinillä hoidetuissa C-hepatiittia sairastaneissa potilaissa, jotka ovat saaneet samanaikaisesti punasolujen tuotantoa stimuloivia lääkkeitä. Epoetiini alfaa ei ole hyväksytty C-hepatiittiin liittyvän anemian hoitoon.

Potilailta, joille kehittyi 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, folaatin tai B₁₂-vitamiinin puutos, alumiinimyrkytys, infektio tai tulehdus, verenhukka, hemolyysi ja mistä tahansa aiheutunut luuydinfibroosi).

Jos potilaalla esiintyy paradoksaalista hemoglobiiniarvojen laskua ja hänelle kehittyi vaikea anemia, johon liittyy pieni retikulosyyttimäärä, epoetiini alfa -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.

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-hoidon 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. Erytropoietiinireseptoreja 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 % primaarianalysista, 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 rekombinanttierytropoietiinihoidon antamisesta on perustuttava hyöty-riski-arvioon, jonka tekemiseen potilas itse osallistuu ja päätöksenteossa on otettava huomioon kulloinenkin 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 lääkkeineen annon ja erytropoietiini-indusoitujen 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 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.

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 paheneminen. 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 lääkeaineita saavilla potilailla on havaittu lisääntynyt tromboottisten verisuonitapahtumien ilmaantuvuus (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutustaulukko

Eporexin 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 dialyysihoitoa [N = 131 altistettua kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavaa tutkittavaa] ja 2 dialyysihoitoa 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).

| MedDRA-elinjärjestelmäluokitus | Haittavaikutus (Preferred Term -taso) | Esiintymistiheys |
|---|---|-------------------------|
| Veri ja imukudos | Varhaispunasolujen niukkuus ³ , trombosytemia | Harvinainen |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Hyperkalemia ¹ | Melko harvinainen |
| Immuunijärjestelmä | Yliherkkyys ³ | Melko harvinainen |
| | Anafylaktinen reaktio ³ | Harvinainen |
| Hermosto | Päänsärky | Yleinen |
| | Kouristukset | Melko harvinainen |
| Verisuonisto | Kohonnut verenpaine, laskimo- ja valtimotromboosit ² | Yleinen |
| | Hypertensiivinen kriisi ³ | Tuntematon |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Yskä | Yleinen |
| | Hengitystiekongestio | Melko harvinainen |
| Ruoansulatuselimistö | Ripuli, pahoinvointi, oksentelu | Hyvin yleinen |
| Iho ja ihonalainen kudos | Ihottuma | Yleinen |
| | Urtikaria ³ | Melko harvinainen |
| | Angioneuroottinen edeema ³ | Tuntematon |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Nivelsärky, luukipu, lihassärky, raajakipu | Yleinen |
| Synnyttäiset ja perinnölliset/geneettiset häiriöt | Akuutti porfyria ³ | Harvinainen |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Kuume | Hyvin yleinen |
| | Vilunväristykset, | Yleinen |

| | | |
|---|--|-------------|
| | influenssan kaltaiset oireet, pistoskohdan reaktiot, perifeerinen turvotus | |
| | Lääkkeen tehon puute ³ | Tuntematon |
| Tutkimukset | Erytropoietiinin vasta- ainepositiivisuus | Harvinainen |
| ¹ Dialyysihoidon yhteydessä yleinen ² 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 ³ Selitetty seuraavassa alakohdassa ja/tai kohdassa 4.4 | | |

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

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

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

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).

Vasta-ainevälitteistä varhaispunasolujen niukkuutta on raportoitu hyvin harvoin, < 1/10 000 tapausta potilasvuotta kohden, kuukausien tai vuosien Eprex-hoidon jälkeen (ks. kohta 4.4). Tapauksia on raportoitu enemmän annettaessa valmiste ihon alle (s.c.) kuin laskimoon (i.v.).

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 pediatriset potilaat

Hemodialyysia saavista kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavista pediatrisista potilaista on kliinisistä tutkimuksista ja valmisteiden markkinoille tulon jälkeen vähän kokemusta. Tässä potilasryhmässä ei ole raportoitu sellaisia pediatrisille potilaille erityisiä haittavaikutuksia, joita ei ole jo mainittu edellä olevassa taulukossa tai jotka eivät sopineet perussairauteen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: 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 signaalitransduktioiteitä, 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 (≤ 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, hemodialyysia 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 pidemmin antoväleihin 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 ylläpitotavoite 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.

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.

Eloönjäämistä 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 rekombinanttierytropoietiinihoitoa saaneiden ja verrokkiryhmän potilaiden välillä.

Useilla epoetiini- ja epoetiini-alfan valmistajilla tehtyihin 53 kontrolloituun kliiniseen lääketutkimukseen osallistuneiden yli 13 900 syöpäpotilaan (solunsalpaajahoidon, sädehoidon, solunsalpaajahoidon ja sädehoidon yhdistelmä ja ei hoitoa) tiedot on myös analysoitu. Kokonaiseloonjääntitietojen 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 kokonaiseloonjäämisen riskisuhte 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 rekombinanttierytropoietiinihoitoa 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 arvioon taudin etenemisestä perustuvan etenemättömyysajan (PFS) mediaani oli kliinisten tietojen keruun katkaisujankokohtana kummassakin ryhmässä 7,4 kuukautta (riskisuhte [HR] 1,09, 95 %:n luottamusväli: 0,99, 1,20), mikä osoittaa, että tutkimuksen tavoitetta ei saavutettu. Epoetiini alfan ja standardihoidon yhdistelmää saaneen ryhmän potilaista huomattavasti harvempi sai punasolusiiirtoja (5,8 % versus 11,4 %), mutta huomattavasti useammalla epoetiini alfan ja standardihoidon yhdistelmää saaneen ryhmän potilaista todettiin tromboottisia verisuonitapahtumia (2,8 % versus 1,4 %). Loppuanalyysin ajankohtana oli raportoitu 1653 kuolemaa. Kokonaiseloonjäämisajan mediaani oli epoetiini alfan ja standardihoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä 17,8 kuukautta verrattuna 18,0 kuukauteen pelkästään standardihoitoa saaneessa ryhmässä (riskisuhte [HR] 1,07, 95 %:n luottamusväli: 0,97, 1,18). Tutkijan arvioon progressiivisesta taudistaperustuva taudin etenemiseen kuluneen ajan (time to progression, TTP) mediaani oli epoetiini alfan ja standardihoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä 7,5 kuukautta ja 7,5 kuukautta pelkästään standardihoitoa saaneessa ryhmässä (riskisuhte [HR] 1,099, 95 %:n luottamusväli: 0,998, 1,210). Riippumattoman arviointikomitean määrittelemään progressiiviseen tautiin perustuva taudin etenemiseen kuluneen ajan mediaani oli 8,0 kuukautta epoetiini alfan ja standardihoidon yhdistelmää saaneessa ryhmässä ja 8,3 kuukautta pelkästään standardihoitoa saaneessa ryhmässä (riskisuhte [HR] 1,033, 95 %:n luottamusväli: 0,924, 1,156).

Autologinen verensiirto-ohjelma

Epoetiini alfan autologisen veren talteenottoa parantavaa tehoa potilailla, joiden hematokriitti on matala (≤ 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, leikkauspäivänä ja neljän päivän ajan leikkauksen jälkeen. Potilaat ositettiin lähtötilanteen hemoglobiinipitoisuuden mukaan (≤ 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 – ≤ 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 ≥ 100 – ≤ 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 erytropoietiinipitoisuuden (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) ^b | 85 ^a | 45 |
| Seulonnessa 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 %) |
| ≤ 2 punasoluyksikköä | 16 (51,6 %) | 9 (52,9 %) |
| > 2, mutta ≤ 4, punasoluyksikköä | 14 (45,2 %) | 8 (47,1 %) |
| > 4 punasoluyksikköä | 1 (3,2 %) | 0 |
| Ei | 40 (56,3 %) | 22 (56,4 %) |

^a yhdestä tutkittavasta ei ollut sEPO-tietoja

^b ositteessa ≥ 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 ≥ 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 dialyysihoidoa (N = 44); 27 potilasta sai peritoneaaldialyysihoidoa ja kaksi sai hemodialyysihoidoa. 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-myelooisten 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 tarvinneiden 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 hyötöosuus 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 kerta-annoksen (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 toistuvasti 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 merkitystä 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 terapeutisia 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 esitötetty 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 pakkaus koot

Eprex 2000 IU/ml injektioneste, liuos, esitötettyssä ruiskussa

Esitötetty ruisku 1000 IU/0,5 ml, jokaisessa pakkauksessa on 6 ruiskua (tyyppi I -laatuista lasia). Ruiskussa on mäntä (teflonoitua kumia) ja neula, jossa suoju s (polypropeenikumisuojus) sekä ruiskuun kiinnitetty PROTECS™-neulanpistosuoja (polykarbonaattia).

Eprex 4000 IU/ml injektioneste, liuos, esitötettyssä ruiskussa

Esitötetty ruisku 2000 IU/0,5 ml, jokaisessa pakkauksessa on 6 ruiskua (tyyppi I -laatuista lasia). Ruiskussa on mäntä (teflonoitua kumia) ja neula, jossa suoju s (polypropeenikumisuojus) 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 s (polypropeenikumisuojus) 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 s (polypropeenikumisuojus) 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 s (polypropeenikumisuojus) 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 s (polypropeenikumisuojus) sekä ruiskuun kiinnitetty PROTECS™-neulanpistosuoja (polykarbonaattia).

Esitäytetty ruisku 8000 IU/0,8 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).

Esitäytetty ruisku 10000 IU/1,0 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).

Eporex 40000 IU/ml injektioneste, liuos, esitäytetyssä ruiskussa

Esitäytetty 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 suojus (polypropeenikumisuojus) sekä ruiskuun kiinnitetty PROTECS™-neulanpistosuoja (polykarbonaattia).

Esitäytetty 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 suojus (polypropeenikumisuojus) sekä ruiskuun kiinnitetty PROTECS™-neulanpistosuoja (polykarbonaattia).

Esitäytetty 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 suojus (polypropeenikumisuojus) 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 jäätä 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 pistämistä varten*).

Esitäytetyssä 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, Vaisialantie 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

27.03.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

EPREX 2 000 IU/ml, injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
EPREX 4 000 IU/ml, injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
EPREX 10 000 IU/ml, injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
EPREX 40 000 IU/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

EPREX 2 000 IU/ml, injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Epoetin alfa 2 000 IU/ml (16,8 mikrogram per ml) tillverkat i ovarialceller från kinesisk hamster med hjälp av rekombinant DNA-teknologi.

En Eprex förfylld spruta med 1000 IU/0,5 ml innehåller 1 000 IU (8,4 mikrogram) epoetin alfa.

EPREX 4 000 IU/ml, injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Epoetin alfa 4 000 IU/ml (33,6 mikrogram per ml) tillverkat i ovarialceller från kinesisk hamster med hjälp av rekombinant DNA-teknologi.

En Eprex förfylld spruta med 2000 IU/0,5 ml innehåller 2 000 IU (16,8 mikrogram) epoetin alfa.

EPREX 10 000 IU/ml, injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Epoetin alfa 10 000 IU/ml (84,0 mikrogram per ml) tillverkat i ovarialceller från kinesisk hamster med hjälp av rekombinant DNA-teknologi.

En Eprex förfylld spruta med 3000 IU/0,3 ml innehåller 3 000 IU (25,2 mikrogram) epoetin alfa.

En Eprex förfylld spruta med 4000 IU/0,4 ml innehåller 4 000 IU (33,6 mikrogram) epoetin alfa.

En Eprex förfylld spruta med 5000 IU/0,5 ml innehåller 5 000 IU (42,0 mikrogram) epoetin alfa.

En Eprex förfylld spruta med 6000 IU/0,6 ml innehåller 6 000 IU (50,4 mikrogram) epoetin alfa.

En Eprex förfylld spruta med 8000 IU/0,8 ml innehåller 8 000 IU (67,2 mikrogram) epoetin alfa.

En Eprex förfylld spruta med 10 000 IU/1,0 ml innehåller 10 000 IU (84,0 mikrogram) epoetin alfa.

EPREX 40 000 IU/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

Epoetin alfa 40 000 IU/ml (336,0 mikrogram per ml) tillverkat i ovarialceller från kinesisk hamster med hjälp av rekombinant DNA-teknologi.

En Eprex förfylld spruta med 20 000 IU/0,5 ml innehåller 20 000 IU (168,0 mikrogram) epoetin alfa.

En Eprex förfylld spruta med 30 000 IU/0,75 ml innehåller 30 000 IU (252,0 mikrogram) epoetin alfa.

En Eprex förfylld spruta med 40 000 IU/1,0 ml innehåller 40 000 IU (336,0 mikrogram) epoetin alfa.

Hjälpämnen med känd effekt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dos, dvs. näst intill ”natriumfritt”.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta.

Lösningen är klar och färglös.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Eprex är indicerat för behandling av symtomatisk anemi förknippad med kronisk njursvikt (CRF):

- hos vuxna och pediatrika patienter i åldern 1 till 18 år på hemodialys och hos vuxna patienter på peritonealdialys.
- hos vuxna med njursvikt som ännu inte står på dialys, för behandling av allvarlig anemi av renalt ursprung, som ger kliniska symtom hos patienten.

Eprex är indicerat för vuxna som får kemoterapi mot solida tumörer, maligna lymfom eller multipelt myelom och där risk för ökat transfusionsbehov bedöms föreligga med hänsyn till patientens allmäntillstånd (t.ex. kardiovaskulärt status, anemi redan vid starten av kemoterapi) för behandling av anemi för att reducera transfusionsbehovet.

Eprex är indicerat för vuxna i ett predonations-program för att öka utbytet av autologt blod. Behandlingen bör endast ges till patienter med måttlig anemi (hemoglobinkoncentration i intervallet 100-130 g/l [6,2 -8,1 mmol/l] och utan järnbrist) om blodsparande procedurer inte är tillgängliga eller är otillräckliga när ett stort elektivt kirurgiskt ingrepp kräver en större mängd blod (4 eller flera enheter blod för kvinnor eller 5 eller flera enheter blod för män).

Eprex är indicerat till vuxna patienter utan järnbrist som skall genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi med risk för komplikationer i samband med transfusion för att minska risken för exponering av allogen blodtransfusion. Användningen bör begränsas till patienter med måttlig anemi (hemoglobinkoncentration i intervallet 100-130 g/l), som inte har tillgång till ett autologt predonationsprogram och där den förväntade blodförlusten är måttlig (900-1800 ml).

Eprex är indicerat för behandling av symtomatisk anemi (hemoglobinkoncentration ≤ 100 g/l) hos vuxna med primärt myelodysplastiskt syndrom (MDS) med låg- eller intermediär-1-risk och som har lågt serumerytropoetin (< 200 mU/ml).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Alla andra orsaker till anemi (järn-, folsyre- eller vitamin B₁₂-brist, aluminiumförgiftning, infektion eller inflammation, blodförlust, hemolys och benmärgsfibros oberoende av ursprung) bör beaktas och behandlas innan behandling med epoetin alfa påbörjas och vid beslut om dosökning. För att försäkra optimalt svar på epoetin alfa bör adekvata järndepåer

säkerställas och vid behov järntillskott ges (se avsnitt 4.4).

Behandling av symtomatisk anemi hos vuxna patienter med kronisk njursvikt

Anemiska symtom och följd tillstånd kan variera med ålder, kön och samtidiga sjukliga tillstånd och en läkares utvärdering av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

Den rekommenderade önskade hemoglobinkoncentrationen är mellan 100 g/l -120 g/l (6,2-7,5 mmol/l). Eprex bör administreras för att öka hemoglobinet till högst 120 g/l (7,5 mmol/l). En ökning av hemoglobin med mer än 20 g/l (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod bör undvikas. Om detta inträffar, ska lämplig dosjustering göras enligt anvisning.

På grund av variabilitet hos den enskilda patienten kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient observeras över och under intervallet för den önskade hemoglobinkoncentrationen. Hemoglobinvariabilitet ska hanteras genom dosjustering med hänsyn till intervallet för hemoglobinkoncentrationen 100 g/l (6,2 mmol/l) till 120 g/l (7,5 mmol/l).

Ett ihållande hemoglobinvärde större än 120 g/l (7,5 mmol/l) bör undvikas. Om hemoglobinet stiger med mer än 20 g/l (1,25 mmol/l) per månad eller om den varaktiga hemoglobinkoncentrationen överstiger 120 g/l (7,5 mmol/l) ska Eprex dosen minskas med 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 130 g/l (8,1 mmol/l), ska behandlingen avbrytas tills hemoglobinkoncentrationen understiger 120 g/l (7,5 mmol/l) och därefter återupptas Eprex-behandling med en dos som är 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienter bör kontrolleras noggrant för att säkerställa att den lägsta godkända effektiva Eprex-dosen används för adekvat kontroll av anemi och symtom på anemi samtidigt som en hemoglobinkoncentration på 120 g/l (7,5 mmol/l) eller lägre bibehålls.

Försiktighet ska iaktas vid upptrappning av ESA-doser hos patienter med kronisk njursvikt. Hos patienter med ett dåligt hemoglobinsvar på ESA bör alternativa förklaringar till det dåliga svaret övervägas (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Behandling med Eprex är uppdelad i två faser, en korrigeringsfas och en underhållsfas.

Vuxna hemodialyspatienter

Hos patienter på hemodialys, med tillgänglig intravenös administrering, är intravenös administrering att föredra.

Korrigeringsfas

Startdosen är 50 IU/kg 3 gånger per vecka.

Om nödvändigt, öka eller minska dosen med 25 IU/kg (3 gånger per vecka) tills det önskade intervallet för hemoglobinkoncentrationen 100 g/l -120 g/l (6,2-7,5 mmol/l) uppnås (detta bör göras i steg om minst fyra veckor).

Underhållsfas

Rekommenderad dos är mellan 75 IU/kg och 300 IU/kg per vecka.

Lämplig dosjustering bör göras för att bibehålla hemoglobinvärdet på önskad nivå, mellan

100 g/l och 120 g/l (6,2-7,5 mmol/l).

Patienter med mycket lågt initialt hemoglobin (< 60 g/l eller < 3,75 mmol/l) kan behöva högre underhållsdoser än patienter vars initiala anemi är mindre allvarlig (> 80 g/l eller > 5 mmol/l).

Vuxna patienter med njursvikt som ännu inte genomgått dialys

När intravenös administrering inte finns lätt tillgänglig kan Eprex administreras subkutant.

Korrigeringsfas

Startdos med 50 IU/kg 3 gånger per vecka, om nödvändigt följt av dosökningar med 25 IU/kg (3 gånger per vecka) tills önskat mål är uppnått (detta bör göras i steg om minst 4 veckor).

Underhållsfas

Under underhållsfasen kan Eprex antingen administreras 3 gånger per vecka eller vid subkutan administrering, en gång per vecka eller en gång varannan vecka.

Lämplig justering av dos och dosintervall bör göras för att bibehålla hemoglobinvärdet på önskad nivå: hemoglobin mellan 100 g/l och 120 g/l (6,2-7,5 mmol/l). Utökade dosintervall kan kräva en ökad dos.

Maxdosen bör inte överstiga 150 IU/kg 3 gånger per vecka, 240 IU/kg (upp till maximalt 20 000 IU) en gång per vecka eller 480 IU/kg (upp till högst 40 000 IU) en gång varannan vecka.

Vuxna peritonealdialyspatienter

När intravenös administrering inte finns lätt tillgänglig kan Eprex administreras subkutant.

Korrigeringsfas

Startdosen är 50 IU/kg 2 gånger per vecka.

Underhållsfas

Rekommenderad underhållsfas är mellan 25 IU/kg och 50 IU/kg 2 gånger per vecka i 2 lika stora injektioner.

Lämplig dosjustering bör göras för att bibehålla hemoglobinvärdet på önskad nivå, mellan 100 g/l och 120 g/l (6,2-7,5 mmol/l).

Behandling av vuxna patienter med kemoterapi-inducerad anemi

Anemisyntom och följsyntom kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbelastning. Det är nödvändigt att en läkare utvärderar den enskilda patientens kliniska utveckling och tillstånd.

Eprex ska administreras till patienter med anemi (t.ex. hemoglobinkoncentration \leq 100 g/l (6,2 mmol/l)).

Startdosen är 150 IU/kg subkutant 3 gånger per vecka.

Alternativt kan Eprex administreras som en startdos med 450 IU/kg subkutant en gång per vecka.

Lämplig dosjustering bör göras för att bibehålla hemoglobinkoncentrationen inom det önskade koncentrationsintervallet 100 g/l-120 g/l (6,2-7,5 mmol/l).

På grund av variabilitet hos den enskilda patienten kan tillfälliga individuella hemoglobinvärden hos en patient över och under önskat hemoglobinkoncentrationsintervall observeras. Hemoglobinvariabilitet bör hanteras genom dosjustering med hänsyn till önskat intervall för hemoglobinkoncentrationen 100 g/l (6,2 mmol/l) till 120 g/l (7,5 mmol/l). En kvarstående hemoglobinnivå över 120 g/l (7,5 mmol/l) bör undvikas. Vägledning för lämplig dosjustering när hemoglobinkoncentrationen överstiger 120 g/l (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Om hemoglobinkoncentrationen ökar med minst 10 g/l (0,62 mmol/l) eller retikulocyttalet ökar $\geq 40\ 000$ celler/mikrol över initialvärdet efter 4 veckors behandling, skall dosen bibehållas på 150 IU/kg 3 gånger i veckan eller 450 IU/kg en gång i veckan.

Om hemoglobinkoncentrationen ökar med < 10 g/l ($< 0,62$ mmol/l) och retikulocyttalet ökar $< 40\ 000$ celler/mikrol över initialvärdet, ökas dosen till 300 IU/kg 3 gånger i veckan. Om hemoglobinkoncentrationen efter ytterligare 4 veckors behandling med 300 IU/kg 3 gånger i veckan har stigit ≥ 10 g/l eller retikulocyttalet har ökat $\geq 40\ 000$ celler/mikrol skall dosen bibehållas vid 300 IU/kg 3 gånger i veckan.

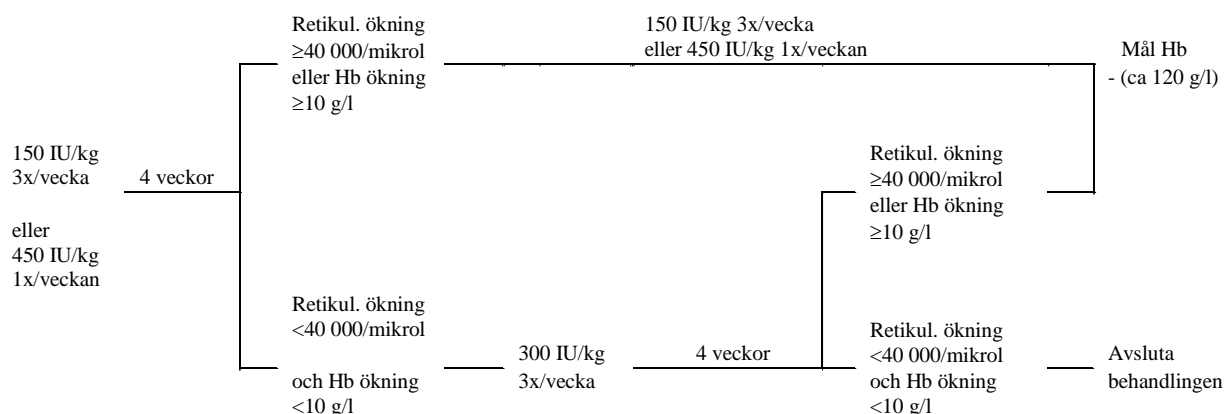
Om hemoglobinkoncentrationen har stigit < 10 g/l ($< 0,62$ mmol/l) och retikulocyttalet har ökat $< 40\ 000$ celler/mikrol över initialvärdet kan svar inte förväntas och behandlingen bör sättas ut.

Dosjustering för att behålla hemoglobinkoncentrationen mellan 100 g/l -120 g/l

Om hemoglobinkoncentrationen ökar med mer än 20 g/l (1,25 mmol/l) per månad, eller om hemoglobinkoncentrationen överskrider 120 g/l (7,5 mmol/l) ska Eprex-dosen minskas med ca. 25-50 %.

Om hemoglobinkoncentrationen överskrider 130 g/l (8,1 mmol/l) ska behandlingen sättas ut tills den understiger 120 g/l (7,5 mmol/l) och därefter återinsätts behandling med Eprex vid en 25 % lägre dos än den tidigare dosen.

Rekommenderad dosering beskrivs i följande diagram:



Patienter bör kontrolleras noggrant för att säkerställa att den lägsta godkända dosen av erythropoesstimulerande läkemedel (ESA) används för att tillgodose adekvat kontroll av

anemisymtomen.

Behandling med Eprex bör fortsätta en månad efter avslutad kemoterapi.

Behandling av vuxna kirurgpatienter i ett autologt predonationsprogram

Lätt anemiska patienter (hematokrit på 33-39 %) som behöver donera ≥ 4 enheter blod behandlas med Eprex 600 IU/kg intravenöst 2 gånger per vecka under 3 veckor före operation. Eprex ska administreras efter avslutandet av blodgivningsproceduren.

Behandling av vuxna patienter som ska genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi

Den rekommenderade doseringen är Eprex 600 IU/kg givet subkutant en gång i veckan under tre veckor (dag -21, -14 och -7) före operation samt på operationsdagen.

I de fall det finns ett medicinskt behov att förkorta tiden före operation till mindre än tre veckor, ges Eprex 300 IU/kg subkutant under 10 på varandra följande dagar, på operationsdagen och under 4 dagar omedelbart efter operationen.

Om hemoglobinnivån preoperativt är 150 g/l eller högre, ska administreringen av Eprex avbrytas och inga ytterligare doser ges.

Behandling av vuxna patienter med myelodysplastiskt syndrom (MDS) med låg- eller intermediär-1-risk

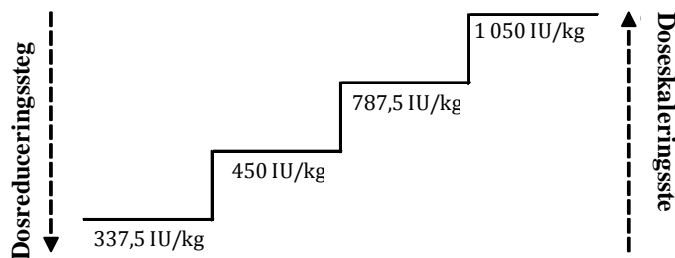
Eprex bör administreras till patienter med symtomatisk anemi (t.ex. hemoglobinkoncentration ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)).

Rekommenderad startdos är Eprex 450 IU/kg (maximal totaldos är 40 000 IU) som administreras subkutant en gång per vecka, med minst 5 dagar mellan doserna.

Lämpliga dosjusteringar bör göras för att bibehålla hemoglobinkoncentrationerna inom målintervall, från 100 g/l till 120 g/l (6,2 till 7,5 mmol/l). Det rekommenderas att det initiala erytrocytsvaret utvärderas 8 till 12 veckor efter att behandlingen har satts in. Dosökningar och dosminskningar bör göras ett doseringssteg i taget (se diagrammet nedan). Hemoglobinkoncentration högre än 120 g/l (7,5 mmol/l) bör undvikas.

Dosökning: Dosen bör inte ökas så att den överstiger maxdosen på 1050 IU/kg (totaldos 80 000 IU) per vecka. Om patienten slutar svara på behandlingen eller om hemoglobinkoncentrationen minskar med ≥ 10 g/l vid dosreducering bör dosen ökas med ett doseringssteg. Det bör gå minst 4 veckor mellan dosökningarna.

Dosuppehåll och dosminskning: Ett uppehåll i epoetin alfa-behandlingen bör göras när hemoglobinkoncentrationen överstiger 120 g/l (7,5 mmol/l). När hemoglobinnivån är < 110 g/l kan dosen återupptas på samma doseringssteg eller ett doseringssteg lägre enligt läkarens bedömning. En minskning av dosen med ett doseringssteg bör övervägas om det sker en snabb ökning av hemoglobinkoncentrationen (> 20 g/l över 4 veckor).



Symtom av anemi och dess följdtilstånd kan variera med ålder, kön och samtidiga sjukdomstillstånd. Utvärdering av läkare av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är därför nödvändigt.

Pediatrik population

Behandling av symptomatisk anemi hos patienter med kronisk njursvikt på hemodialys

Symtom av anemi och dess följdtilstånd kan variera med ålder, kön och samtidiga sjukdomstillstånd. Utvärdering av läkare av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är därför nödvändig.

Hos pediatrika patienter är det rekommenderade intervallet för hemoglobinkoncentrationen 95-110 g/l (5,9-6,8 mmol/l). Eprex bör administreras för att öka hemoglobinet till högst 110 g/l (6,8 mmol/l). En ökning i hemoglobin på mer än 20 g/l (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod bör undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt anvisning.

Patienter bör noggrant kontrolleras för att säkerställa att den lägsta godkända dosen av Eprex används för adekvat kontroll av anemi och symtom på anemi.

Behandling med Eprex är uppdelad i två faser, korrigerings- och underhållsfas.

Hos pediatrika patienter på hemodialys där intravenös administrering finns lätt tillgänglig, är intravenös administrering att föredra.

Korrigeringsfas

Startdosen är 50 IE/ kg intravenöst 3 gånger per vecka.

Vid behov ökas eller minskas dosen med 25 IU/kg (3 gånger i veckan) tills det önskade intervallet för hemoglobinkoncentrationen 95-110 g/l (5,9-6,8 mmol/l) uppnås (detta bör genomföras stegvis med minst fyraveckors intervall).

Underhållsfas

Lämplig dosjustering bör göras för att bibehålla hemoglobinnivån inom det önskade koncentrationsintervallet 95-110 g/l (5,9-6,8 mmol/l).

Barn under 30 kg behöver generellt sett högre underhållsdoser än barn över 30 kg och vuxna. Pediatrika patienter med mycket lågt initialt hemoglobin (< 68 g/l eller < 4,25 mmol/l) kan behöva högre underhållsdoser än patienter vars initiala hemoglobinvärde är högre (> 68 g/l eller > 4,25 mmol/l).

Anemi hos patienter med kronisk njursvikt som ännu inte påbörjat dialys eller som får peritonealdialys

Säkerhet och effekt för Eprex för patienter med kronisk njursvikt och anemi som ännu inte påbörjat dialys eller som får peritonealdialys har inte fastställts. Tillgänglig information för subkutan användning av Eprex i dessa patientgrupper finns i avsnitt 5.1, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Behandling av pediatrika patienter med kemoterapi-inducerad anemi

Säkerhet och effekt för Eprex till barn under pågående kemoterapibehandling har inte fastställts (se avsnitt 5.1).

Behandling av pediatrika kirurgpatienter i ett autologt predonationsprogram

Säkerhet och effekt för Eprex till barn har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Behandling av pediatrika patienter som ska genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi

Säkerhet och effekt för Eprex till barn har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Försiktighetsåtgärder som bör iaktas före hantering eller administrering av detta läkemedel.

Innan användning ska Eprex-sprutan ligga tills den uppnår rumstemperatur. Det tar vanligtvis mellan 15 och 30 minuter.

Behandling av symtomatisk anemi hos vuxna patienter med kronisk njursvikt

Hos patienter med kronisk njursvikt där rutinmässig intravenös administrering finns tillgänglig (hemodialyspatienter) är intravenös administrering med Eprex att föredra.

Där intravenös administrering inte finns tillgänglig (patienter som inte ännu fått dialys och peritonealdialyspatienter) kan Eprex ges som en subkutan injektion.

Behandling av vuxna patienter med kemoterapi-inducerad anemi

Eprex bör administreras som en subkutan injektion.

Behandling av vuxna patienter i ett autologt predonationsprogram

Eprex bör administreras intravenöst.

Behandling av vuxna patienter som ska genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi

Eprex bör administreras som en subkutan injektion.

Behandling av vuxna patienter med myelodysplastiskt syndrom (MDS) med låg- eller intermediär-1-risk

Eprex bör administreras som en subkutan injektion.

Behandling av symtomatisk anemi hos pediatrika patienter med kronisk njursvikt på

hemodialys

Hos patienter med kronisk njursvikt där rutinmässig intravenös administrering finns tillgänglig (hemodialyspatienter) är intravenös administrering av Eprex att föredra.

Intravenös administrering

Administrera under minst en till fem minuter, beroende på totaldos. Hos hemodialyspatienter kan en bolusinjektion ges under dialys genom venporten i dialysslangen. Alternativt kan injektionen ges i fistelkanylen efter dialys, följt av 10 ml isoton koksaltlösning för att rensa slangen och säkra tillfredsställande injektion av läkemedlet i blodbanan (se Dosering, ***Vuxna hemodialyspatienter***).

En långsammare administrering är att föredra hos patienter som kan reagera med influensaliknande symtom på behandlingen (se avsnitt 4.8).

Administrera inte Eprex som intravenös infusion eller blandat med andra läkemedelslösningar.

Subkutan administrering

En maximal volym av 1 ml/injektionsställe bör generellt inte överskridas. Vid större volymer ska mer än ett injektionsställe väljas.

Injektionerna bör ges i lår, överarm eller främre bukvägg.

Vid förhållanden där läkaren bedömer att en patient eller vårdare på ett säkert och effektivt sätt själv kan administrera Eprex subkutant, ska instruktioner ges i fråga om korrekt dosering och administrering.

Som för alla injektionsläkemedel, kontrollera att det inte finns några partiklar i lösningen eller förändringar i färg.

Graderingsmärken

Etiketten på sprutan har numrerade graderingsmärken för att göra det möjligt för administrering av en del av dosen (se avsnitt 6.6). Produkten är dock endast avsedd för engångsbruk. Endast en dos Eprex ska tas från varje spruta.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter som utvecklar erytroblastopeni (pure red cell aplasia, PRCA) till följd av behandling med något erytropoietin skall inte få Eprex eller något annat erytropoietin (se avsnitt 4.4 - *erytroblastopeni*).

Okontrollerad hypertension.

Alla kontraindikationer som gäller vid autologa predonationsprogram skall beaktas hos patienter som behandlas med Eprex.

Användningen av Eprex hos patienter som skall genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi och som inte deltar i ett autologt predonationsprogram, är kontraindicerat hos patienter med svår kranskärllsjukdom, perifer arteriell-, caroticus- eller cerebral kärlsjukdom. Detta inkluderar även patienter med nyligen genomgången hjärtinfarkt eller slaganfall.

Kirurgipatienter som, oberoende av orsak, inte kan erhålla lämplig trombosprofylax.

4.4 Varningar och försiktighet

Allmänna

Hos patienter som erhåller epoetin alfa bör blodtrycket mätas regelbundet och om nödvändigt, behandlas. Epoetin alfa bör ges med försiktighet till patienter med obehandlad, otillräckligt behandlad eller dåligt reglerad hypertension. Det kan bli nödvändigt att öka eller påbörja antihypertensiv behandling. Om blodtrycket inte kan kontrolleras skall behandlingen med epoetin alfa avbrytas.

Hypertensiv kris med encefalopati och krampanfall, vilket kräver omedelbar läkarkontakt och medicinsk intensivvård har förekommit även under behandling med epoetin alfa hos patienter med tidigare normalt eller lågt blodtryck. Särskild uppmärksamhet bör ägnas åt plötslig huggande, migränliknande huvudvärk som en möjlig varningssignal (se avsnitt 4.8).

Epoetin alfa bör ges med försiktighet till patienter med epilepsi, krampanfall i anamnesen eller medicinska tillstånd förknippade med en predisponering för krampanfall såsom infektioner i centrala nervsystemet och metastaser i hjärnan.

Epoetin alfa bör ges med försiktighet till patienter med kronisk leversvikt. Säkerheten för epoetin alfa har inte fastställts hos patienter med nedsatt leverfunktion.

En ökad förekomst av trombotiska vaskulära händelser (TVEs) har observerats hos patienter som får ESA (se avsnitt 4.8). Dessa inkluderar venösa och arteriella trombosor och emboli (inklusive några med dödlig utgång) såsom djup ventrombos, lungemboli, retinaltrombos och hjärtinfarkt. Dessutom har cerebrovaskulära händelser (inklusive cerebral infarkt, hjärnblödning och övergående ischemiska attacker) rapporterats.

Den rapporterade risken för dessa TVEs bör noggrant vägas mot de fördelar som erhålls från behandling med epoetin alfa, särskilt hos patienter med redan existerande riskfaktorer för TVE, inklusive övervikt samt TVE i anamnesen (t.ex. djup ventrombos, lungemboli och cerebral vaskulär händelse).

Hemoglobinnivåerna bör kontrolleras noggrant hos alla patienter på grund av en potentiellt ökad risk för tromboemboliska händelser och dödsfall då patienter behandlas vid hemoglobinnivåer över koncentrationsintervallet för avsedd indikation.

En måttlig dosberoende ökning av trombocyttallet, inom normalvärdesintervall, kan ske under epoetin alfa behandling. Ökningen går tillbaka under fortsatt behandling. Dessutom har trombocytomi över normal nivå rapporterats. Trombocyttallet bör kontrolleras regelbundet under de första 8 veckorna av behandlingen.

Alla andra orsaker till anemi (järn-, folsyre- eller vitamin B₁₂- brist, aluminiumförgiftning, infektion eller inflammation, blodförlust, hemolys och benmärgsfibros oavsett ursprung) skall beaktas och behandlas innan behandlingen med epoetin alfa påbörjas, och vid beslut om dosökning. I de flesta fall faller ferritinvärderna i serum samtidigt med ökningen i hematokrit. För att få ett optimalt svar på epoetin alfa, skall man se till att tillräckliga järndepåer finns och järntillskott ges vid behov (se avsnitt 4.2):

- För patienter med kronisk njursvikt rekommenderas järntillskott (elementärt oralt järn 200-300 mg/dag till vuxna och oralt 100-200 mg/dag till pediatrika patienter) om serumferritinnivåerna är under 100 ng/ml.

- För cancerpatienter rekommenderas järntillskott (elementärt oralt järn 200-300 mg/dag) om transferrinmättningen är under 20 %.
- För patienter i ett autologt predonationsprogram ges järntillskott (elementärt oralt järn 200 mg/dag) under flera veckor innan start av den autologa donationen, för att uppnå höga järndepåer innan start av behandling med epoetin alfa, och under hela behandlingen med epoetin alfa.
- För patienter som ska genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi ges järntillskott (elementärt oralt järn 200 mg/dag) under hela behandlingen med epoetin alfa. Om möjligt bör järntillskott sättas in före start av epoetin alfa-behandlingen för att uppnå tillräckliga järndepåer.

I mycket sällsynta fall har utveckling av eller förvärring av porfyri observerats hos patienter som behandlas med epoetin alfa. Epoetin alfa skall användas med försiktighet hos patienter med porfyri.

Allvarliga hudbiverkningar såsom Steven-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med epoetinbehandling. De allvarligare fallen har observerats vid behandling med långverkande epoetiner.

I samband med att behandlingen ordineras ska patienterna informeras om tecken och symtom, samt övervakas noggrant med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår ska Eprex omedelbart sättas ut och en alternativ behandling övervägas.

Om patienten utvecklat en allvarlig hudreaktion, såsom Steven-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys, på grund av Eprex får behandling med Eprex aldrig återupptas hos denna patient.

För att kunna förbättra spårbarheten av ESA ska produktnamnet och tillverkningsnumret på förskrivet ESA tydligt anges (eller noteras) i patientjournalen.

Patienter ska endast byta från ett ESA till ett annat under lämplig tillsyn.

Erytroblastopeni (pure red cell aplasia, PRCA)

Antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) har rapporterats efter månader till år av administrering av epoetin alfa.

Fall har också rapporterats vid samtidig användning av ESA hos patienter med hepatit C behandlade med interferon och ribavirin. Epoetin alfa är inte godkänt för behandling av anemi förknippad med hepatit C.

Hos patienter som oväntat utvecklar en bristande behandlingseffekt definierad som minskat hemoglobinvärde (10-20 g/l och månad) med ökande behov av transfusioner, skall retikulocytantalet bestämmas och typiska orsaker till utebliven respons undersökas (t ex järn-, folsyre- och vitamin B₁₂-brist, aluminiumförgiftning, infektion eller inflammation, blodförlust, hemolys och benmärgsfibros oavsett ursprung).

Vid en paradoxal minskning av hemoglobinnivåerna och utvecklande av allvarlig anemi förenad med lågt antal retikulocyter bör behandling med Epoetin alfa genast upphöra och test av erythropoetin-antikroppsmedierad erytroblastopeni utföras.

En benmärgsundersökning skall också övervägas för diagnostik av erytroblastopeni.

Ingen annan ESA-behandling skall påbörjas på grund av risken för korsreaktion.

Behandling av symtomatisk anemi hos vuxna och pediatrika patienter med kronisk njursvikt

Patienter med kronisk njursvikt behandlade med epoetin alfa bör få hemoglobinnivåerna uppmätta regelbundet tills en stabil nivå har uppnåtts, och därefter periodvis.

Hos patienter med kronisk njursvikt bör ökningshastigheten för hemoglobin vara ca 10 g/l (0,62 mmol/l) per månad och bör inte överstiga 20 g/l (1,25 mmol/l) per månad för att minimera risken för en ökning i hypertoni.

Hos patienter med kronisk njursvikt bör underhållskoncentrationen av hemoglobin inte överstiga den övre gränsen av hemoglobinkoncentrationsintervallet som rekommenderas i avsnitt 4.2. I kliniska prövningar observerades en ökad risk för dödsfall och allvarliga kardiovaskulära händelser när ESA administrerades för att uppnå en hemoglobinkoncentrationsnivå högre än 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska prövningar har inte visat signifikanta fördelar som kan hänföras till administrering av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökas bortom den nivå som är nödvändig för att kontrollera anemisymtom och för att undvika blodtransfusion.

Försiktighet ska iakttagas vid upptrappning av Eprex-doser hos patienter med kronisk njursvikt eftersom höga kumulativa epoetindoser kan vara förknippade med en ökad risk för mortalitet, allvarliga kardiovaskulära och cerebrovaskulära händelser. Hos patienter med ett dåligt hemoglobinsvar på epoetiner ska alternativa förklaringar till det dåliga svaret övervägas (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Patienter med kronisk njursvikt behandlade med epoetin alfa subkutant ska följas regelbundet med avseende på utebliven effekt, vilket definieras som frånvaro eller minskat svar på epoetin alfa behandlingen hos patienter som tidigare svarat på sådan behandling. Detta karaktäriseras av fortsatt nedgång i hemoglobin trots en ökning av epoetin alfa dosen (se avsnitt 4.8).

Vissa patienter med utökat doseringsintervall av epoetin alfa (mer sällan än en gång per vecka) kan inte upprätthålla tillräckliga hemoglobinnivåer (se avsnitt 5.1) och kan behöva en ökning av epoetin alfa dosen. Hemoglobinnivåerna ska mätas regelbundet.

Shunttromboser har förekommit hos hemodialyspatienter, särskilt hos dem med tendens till hypotoni eller vilkas arteriovenösa fistlar är behäftade med komplikationer (t.ex. stenoser, aneurysmer etc.). Tidig granskning av shuntten och trombosprofylax genom administrering av till exempel acetylsalicylsyra rekommenderas till dessa patienter.

Hyperkalemi har observerats i enstaka fall även om orsakssamband inte har etablerats. Serumelektrolyter bör kontrolleras hos patienter med kronisk njursvikt. Om en förhöjd eller stigande serumkaliumnivå detekteras, bör förutom lämplig behandling av hyperkalemin, uppehåll i administreringen av epoetin alfa övervägas tills dess att serumkaliumnivån har korrigerats.

En ökning av heparindosen under hemodialys krävs ofta under epoetin alfa terapi på grund av ökad hematokrit. Ocklusion av hemodialyssystemet är möjligt om hepariniseringen inte är optimal.

Baserat på nuvarande tillgänglig information accelereras inte progressionen av nedsatt njurfunktion av korrigerande av anemi med epoetin alfa till vuxna patienter med njursvikt som

ännu inte fått dialys.

Behandling av patienter med kemoterapi-inducerad anemi

Cancerpatienter som behandlas med epoetin alfa bör få hemoglobinnivåer uppmätta regelbundet tills en stabil nivå har uppnåtts, och därefter periodvis.

Epoetiner är tillväxtfaktorer som främst stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoetinreceptorer kan uttryckas på ytan av olika tumörceller. Liksom för alla tillväxtfaktorer finns misstanke om att epoetiner kan stimulera tillväxten av tumörer.

Betydelsen av ESA för tumörprogression eller minskad progressionsfri överlevnad kan inte uteslutas. I kontrollerade kliniska studier har användning av epoetin alfa och andra ESA varit förknippad med minskad lokoregional tumörkontroll eller minskad total överlevnad:

- minskad lokoregional kontroll hos patienter med avancerad huvud- och halscancer som får strålbehandling vid administrering för att uppnå en hemoglobinkoncentrationsnivå som är högre än 140 g/l (8,7 mmol/l).
- förkortad total överlevnad och ökat antal dödsfall på grund av sjukdomsprogression vid 4 månader hos patienter med metastatisk bröstcancer, vilka får kemoterapi, vid administrering för att uppnå en hemoglobinkoncentrationsspann på 120–140 g/l (7,5–8,7 mmol/l).
- ökad risk för död vid administrering för att uppnå en hemoglobinkoncentrationsnivå på 120 g/l (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom, vilka varken får kemoterapi eller strålbehandling. ESA är inte indicerade för användning till denna patientpopulation.
- en observerad ökning på 9 % av risken för progressiv sjukdom eller dödsfall i gruppen som fick epoetin alfa plus standardvård i en primär analys och 15 % ökad risk som statistiskt inte kan uteslutas hos patienter med metastaserad bröstcancer som fick kemoterapi, vid administrering för att uppnå en hemoglobinkoncentration mellan 100 och 120 g/l (6,2 till 7,5 mmol/l).

Med anledning av det som nämnts ovan kan blodtransfusioner i vissa kliniska situationer vara att föredra vid behandlingen av anemi hos cancerpatienter. Beslutet att behandla med rekombinant humant erytropoetin skall i samråd med patienten baseras på en utvärdering av nyttan respektive risken och man bör ta hänsyn till de enskilda kliniska omständigheterna. Faktorer som skall övervägas i utvärderingen bör inkludera tumörens typ och svårighetsgrad, graden av anemi, förväntad livslängd, behandlingsmiljö samt vad patienten föredrar (se avsnitt 5.1).

Hos cancerpatienter, som får kemoterapi, skall hänsyn tas till fördröjningen på 2-3 veckor mellan ESA-administrering och förekomst av erytropoetin-inducerade röda blodkroppar, när man beslutar om behandling med epoetin alfa är lämplig (patienter som riskerar transfusioner).

Patienter preoperativt, i ett autologt predonationsprogram

Alla varningar och försiktighetsmått som gäller vid autologa predonationsprogram, skall beaktas. Detta gäller speciellt behovet av eventuell volymersättning vid egenblodgivning.

Patienter som skall genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi

God blodhanteringspraxis bör alltid användas i samband med kirurgi.

Patienter som skall genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi skall ges lämplig trombosprofylax, eftersom trombosor och andra vaskulära komplikationer kan inträffa hos opererade

patienter. Detta gäller speciellt dem med underliggande hjärt-kärlsjukdom eller hereditet för bildning av djup ventrombos. En ökad risk för postoperativa trombovaskulära komplikationer kan inte uteslutas vid epoetin alfa behandling hos patienter med ett initialt Hb > 130 g/l. Epoetin alfa bör därför inte användas hos patienter med ett initialt hemoglobinvärde > 130 g/l.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inget tyder på att epoetin alfa behandling ändrar metaboliseringen av andra läkemedel. Läkemedel som minskar erytropoesen kan minska svaret på epoetin alfa.

Eftersom ciklosporin binds till erythrocyter, finns en potential för läkemedelsinteraktion. Om epoetin alfa ges samtidigt med ciklosporin, skall blodkoncentrationen av ciklosporin kontrolleras och dosen av ciklosporin bör justeras när hematokritvärdet stiger.

Det finns inga data som tyder på interaktion mellan epoetin alfa och G-CSF eller GM-CSF med hänsyn till hematologisk differentiering eller proliferation av tumörbiopsier *in vitro*.

Hos kvinnliga vuxna patienter med metastaserad bröstcancer hade subkutan samtidig administrering med epoetin alfa 40 000 IU/ml med trastuzumab 6 mg/kg ingen effekt på farmakokinetiken hos trastuzumab.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga tillämpliga, välkontrollerade studier på gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Som en konsekvens, ska epoetin alfa bara användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret. Användning av epoetin alfa rekommenderas inte till gravida patienter som ska opereras och som deltar i ett autologt predonationsprogram.

Amning

Det är inte känt om exogent epoetin alfa utsöndras i human bröstmjolk. Epoetin alfa skall användas med försiktighet hos ammande kvinnor. Ett beslut om att fortsätta/avbryta amning eller fortsätta/avbryta behandlingen med epoetin alfa skall väga fördelarna med amning för barnet mot fördelarna med epoetin alfa-behandlingen av modern.

Användning av epoetin alfa rekommenderas inte för ammande patienter som ska opereras och som deltar i ett autologt predonationsprogram.

Fertilitet

Det finns inga studier som har utvärderat den potentiella effekten hos epoetin alfa på manlig eller kvinnlig fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier har utförts på läkemedlets effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste biverkningen under behandling med epoetin alfa är en dosberoende höjning av blodtrycket eller förvärrad befintlig hypertoni. Blodtrycket ska kontrolleras, särskilt i början av behandlingen (se avsnitt 4.4).

De mest frekvent förekommande biverkningarna som observerats i kliniska prövningar på epoetin alfa är diarré, illamående, kräkningar, pyrexia och huvudvärk. Influensaliknande sjukdom kan förekomma, särskilt i början av behandlingen.

Trånga luftvägar vilket inkluderar fall med trånga övre luftvägar, nästäppa och nasofaryngit har rapporterats i studier med utökade doseringsintervall hos vuxna patienter med njursvikt och som ännu inte genomgår dialys.

En ökad incidens av trombotiska vaskulära komplikationer (TVE) har observerats hos patienter som får ESA (se avsnitt 4.4).

Biverkningstabell

Av sammanlagt 3417 patienter i 25 randomiserade, dubbelblinda, placebo- eller jämförande med standardterapi-studier, utvärderades den övergripande säkerhetsprofilen för Eprex hos 2094 anemiska patienter. Dessa patienter inkluderade 228 epoetin alfa-behandlade CRF-patienter i 4 kronisk njursviktsstudier (2 studier i predialys [N=131 exponerade CRF-patienter] och 2 i dialys [N=97 exponerade CRF-patienter]; 1404 exponerade cancerpatienter i 16 studier av anemi orsakad av kemoterapi; 147 exponerade patienter i 2 studier av autolog blodgivning; 213 exponerade patienter i en studie i samband med kirurgi och 102 exponerade patienter i 2 myelodysplastiskt syndrom (MDS)-studier. Biverkningar rapporterade hos $\geq 1\%$ av patienterna behandlade med epoetin alfa i dessa studier visas i tabellen nedan.

Frekvenser: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$) eller mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| MedDRA-klassificering av organsystem (SOC) | Biverkning (Preferred term nivå) | Frekvens |
|---|---|---------------------|
| Blodet och lymfsystemet | Aplasi av röda blodkroppar ³ , trombocytemi | Sällsynta |
| Metabolism och nutrition | Hyperkalemi ¹ | Mindre vanliga |
| Immunsystemet | Överkänslighet ³ | Mindre vanliga |
| | Anafylaktisk reaktion ³ | Sällsynta |
| Centrala och perifera nervsystemet | Huvudvärk | Vanliga |
| | Krampanfall | Mindre vanliga |
| Blodkärl | Hypertoni, venösa och arteriella trombosor ² | Vanliga |
| | Hypertensiv kris ³ | Ingen känd frekvens |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | Hosta | Vanliga |
| | Luftvägsstörningar | Mindre vanliga |
| Magtarmkanalen | Diarré, illamående, kräkningar | Mycket vanliga |
| Hud och subkutan vävnad | Utslag | Vanliga |
| | Urtikaria ³ | Mindre vanliga |
| | Angioneurotiskt ödem ³ | Ingen känd frekvens |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Artralgi, bensmärta, myalgi, smärta i extremiteter | Vanliga |
| Medfödda och/eller genetiska störningar | Akut porfyri ³ | Sällsynta |

| | | |
|--|---|---------------------|
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | Pyrexia | Mycket vanliga |
| | Frossa, influensaliknande sjukdom, reaktion på injektionsstället, perifert ödem | Vanliga |
| | Läkemedlet ineffektivt ³ | Ingen känd frekvens |
| Undersökningar | Positivt för anti-erythropoetin antikroppar | Sällsynta |
| ¹ Vanlig vid dialys ² Inkluderar arteriella och venösa, fatala och icke fatala fall, såsom djup ventrombos, lungemboli, retinal trombos, arteriell trombos (inklusive hjärtinfarkt), cerebrovasculära händelser (inklusive hjärninfarkt och hjärnblödning), övergående ischemiska anfall samt shunttrombos (inklusive dialysutrustning) och trombos i arteriovenösa shuntaneurysmer ³ Se nedan samt i avsnitt 4.4 | | |

Beskrivning av utvalda biverkningar

Överkänslighetsreaktioner, inklusive fall av utslag (inklusive urtikaria), anafylaktiska reaktioner och angioneurotiskt ödem har rapporterats.

Allvarliga hudbiverkningar såsom Steven-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med epoetinbehandling (se avsnitt 4.4).

Hypertensiv kris med encefalopati och krampanfall, som kräver omedelbar läkarkontakt och intensivvård, har förekommit även under behandling med epoetin alfa hos patienter med tidigare normalt eller lågt blodtryck. Särskild uppmärksamhet bör ägnas åt plötslig huggande, migränliknande huvudvärk som en möjlig varningssignal (se avsnitt 4.4).

Mycket sällsynta rapporter om antikroppsmedierad erythroblastopeni har förekommit hos < 1/10 000 fall per patientår efter månader till år av behandling med Eprex (se avsnitt 4.4). Fler fall har rapporterats med subkutan administreringsväg jämfört med intravenös administrering.

Vuxna patienter med myelodysplastiskt syndrom (MDS) med låg- eller intermediär-1-risk

I den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudien upplevde 4 (4,7 %) patienter trombotiska vaskulära komplikationer (TVEs) (plötslig död, ischemisk stroke, emboli och flebit). Alla TVEs förekom i epoetin alfa-gruppen och under studiens första 24 veckor. Tre bekräftades som TVE och i det återstående fallet (plötslig död) bekräftades inte den tromboemboliska händelsen. Två patienter hade signifikanta riskfaktorer (förmaksflimmer, hjärtinsufficiens och tromboflebit).

Pediatrik population med kronisk njursvikt på hemodialys

Exponeringen av pediatrika patienter med kronisk njursvikt har varit begränsad i kliniska prövningar och efter marknadsföringen. Inga specifika pediatrika biverkningar nämns i tabellen ovan, och inget som inte varit i enlighet med bakomliggande sjukdom har rapporterats i denna population.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälsa- och

sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Den terapeutiska bredden för epoetin alfa är mycket vid. Överdoser med epoetin alfa kan ge förstärkta erythropoietinframkallade farmakologiska effekter. Flebotomi kan utföras vid extremt höga hemoglobinnivåer. Ytterligare stödjande vård bör ges, om nödvändigt.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid anemier, ATC-kod: B03XA01

Verkningsmekanism

Erythropoietin (EPO) är ett glykoproteinhormon primärt bildat i njurarna som svar på syrebrist och är nyckelregleraren för produktionen av röda blodkroppar. EPO är involverat i alla faser av erytroid utveckling och det har sin huvudsakliga effekt på erytroida stamceller. Efter att EPO binder till dess receptor på cellytan aktiveras signaltransduktion som interfererar med apoptos och stimulerar erytroid cellproliferation. Rekombinant human EPO (epoetin alfa), uttryckt i äggstocksceller i kinesiska hamstrar har aminosyrasekvens 165 identisk med human urin EPO och de är omöjliga att särskilja i funktionella analysmodeller. Erythropoietins molekylvikt är 32 000 till 40 000 dalton.

Erythropoietin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erythropoietinreceptorer kan uttryckas på ytan till olika sorters tumörceller.

Farmakodynamisk effekt

Friska individer

Efter singeldoser (20 000 till 160 000 IU subkutant) av epoetin alfa sågs ett dosberoende svar av de undersökta farmakodynamiska markörerna inklusive retikulocyter, röda blodkroppar och hemoglobin. En tydlig koncentration-tid profil med topp och återgång till baseline sågs för förändringar i procentandelen retikulocyter. En mindre tydlig profil sågs för röda blodkroppar och hemoglobin. Generellt ökade alla farmakodynamiska markörer linjärt med dos och uppnådde maximalt svar vid de högsta dosnivåerna.

Ytterligare farmakodynamiska studier undersökte 40 000 IU en gång per vecka med 150 IU/kg 3 gånger per vecka. Trots skillnader i koncentration-tid profilerna var de farmakodynamiska svaret (uppmätt som förändring i procentandelen retikulocyter, hemoglobin och totalt antal röda blodkroppar) liknande mellan dessa doseringar. Ytterligare studier jämförde behandling med epoetin alfa 40 000 IU en gång per vecka med dosering från 80 000 till 120 000 IU subkutant varannan vecka. Baserat på resultatet av dessa farmakodynamikstudier hos friska individer verkar behandling med 40 000 IU en gång per vecka vara effektivare i produktionen av röda blodkroppar än behandling varannan vecka trots att liknande retikulocytproduktion sågs vid dosering en gång per vecka och varannan

vecka.

Kronisk njursvikt

Epoetin alfa har visats stimulera erytropoes hos anemiska patienter med kronisk njursvikt, inklusive dialys och hos patienter innan dialysbehandling. Det första beviset på epoetin alfa-svar är en ökning av retikulocytantalet inom 10 dagar, följt av en ökning av antalet röda blodkroppar, hemoglobin och hematokrit, vanligen inom 2 till 6 veckor. Hemoglobinsvaret varierar mellan patienter och kan påverkas av järndepåer och närvaro av samtidiga medicinska åkommor.

Kemoterapi-inducerad anemi

Epoetin alfa administrerat 3 gånger per vecka eller en gång per vecka har visats öka hemoglobin och minska behovet av blodtransfusioner efter den första behandlingsmånaden hos anemiska cancerpatienter som får kemoterapi.

I en studie jämfördes doseringen 150 IU/kg 3 gånger per vecka och 40 000 IU en gång per vecka hos friska individer och hos anemiska cancerpatienter, och tidsprofilen för förändring av procentandelen av retikulocyter, hemoglobin och totalt antal röda blodkroppar var liknande för de två behandlingsregimerna hos både friska individer och anemiska cancerpatienter. AUC för respektive farmakodynamisk parameter var liknande för 150 IU/kg 3 gånger per vecka och 40 000 IU en gång per vecka hos både friska individer och anemiska cancerpatienter.

Vuxna preoperativa patienter i ett autologt predonationsprogram

Epoetin alfa har visats stimulera produktionen av röda blodkroppar för att förbättra autolog bloddonation och för att begränsa sänkningen av hemoglobin hos vuxna patienter som ska genomgå större elektiv kirurgi, och som inte förväntas deponera sitt totala perioperativa blodbehov. Störst effekt observerades hos patienter med lågt hemoglobin (≤ 130 g/l).

Behandling av vuxna patienter som ska genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi

Hos patienter som ska genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi med ett hemoglobin innan behandling >100 till ≤ 130 g/l, har epoetin alfa visats minska risken för att få allogena transfusioner och påskynda erytroid återhämtning (ökade hemoglobinnivåer, hematokritnivåer och retikulocytantal).

Klinisk effekt och säkerhet

Kronisk njursvikt

Epoetin alfa har studerats i kliniska prövningar hos vuxna anemiska patienter med kronisk njursvikt, inklusive hemodialys- och pre-dialyspatienter, för att behandla anemi och bibehålla hematokritvärdet inom ett målvärde för koncentrationen på 30-36 %.

Vid startdoser i kliniska prövningar på 50-150 IU/kg tre gånger per vecka svarande ca 95 % av alla patienter med en kliniskt signifikant ökning av hematokritvärdet. Efter ungefär två månaders terapi var praktiskt taget alla patienter transfusionsoberoende. När målet för hematokritvärdet var uppnått justerades underhållsdosen individuellt för varje patient.

I de tre största kliniska prövningarna utförda på vuxna patienter med dialysbehandling var medianen för underhållsdos nödvändig för att bibehålla hematokritvärdet mellan 30-36 % ca 75 IU/kg givet tre gånger i veckan.

En dubbelblind, placebo-kontrollerad, multicenterstudie i livskvalitet hos patienter med kronisk njursvikt med hemodialysbehandling, visade en kliniskt och statistiskt signifikant förbättring hos patienter behandlade med epoetin alfa jämfört med placebogrupperna när trötthet, fysiska symtom, förhållanden och depression (Kidney Disease Questionnaire) mättes efter sex månaders behandling. Patienter i gruppen behandlad med epoetin alfa inkluderades också i en öppen förlängning av studien och visade att deras livskvalitet bibehölls under ytterligare 12 månader.

Vuxna patienter med njursvikt som ännu inte genomgår dialys

I kliniska prövningar utförda på patienter med kronisk njursvikt, ännu inte på dialys och behandlade med epoetin alfa, var medeldurationen för behandlingen nära fem månader. Dessa patienter svarade på epoetin alfa behandling på ett liknande sätt som det som setts hos dialyspatienter. Njursviktpatienter som inte var på dialys visade en dosberoende och varaktig ökning av hematokritvärdet när epoetin alfa administrerades antingen intravenöst eller subkutant. Liknande öknningar av hematokritvärdet observerades när epoetin alfa administrerades med någon av dessa administreringsvägar. Dessutom visades epoetin alfa doser från 75 till 150 IU/kg per vecka bibehålla hematokritvärdet med 36-38 % upp till sex månader.

I 2 studier med ett utökat doseringsintervall av Eprex (3 gånger per vecka, en gång per vecka, en gång varannan vecka och en gång var 4:e vecka) bibehöll inte vissa patienter med längre doseringsintervall adekvata hemoglobinnivåer och uppnådde hemoglobinkriterier för avbrytande enligt protokollet (0 % i gruppen en gång per vecka, 3,7 % i gruppen en gång varannan vecka och 3,3 % i gruppen en gång var 4:e vecka).

En randomiserad, prospektiv studie (CHOIR) utvärderade 1 432 patienter med anemisk kronisk njursvikt som inte fick dialys. Patienterna blev tilldelade epoetin alfa behandling med målet att bibehålla hemoglobinnivån på 135 g/l (högre än den rekommenderade hemoglobinkoncentrationen) eller 113 g/l. Hos 125 (18 %) av de 715 patienterna i gruppen med högre hemoglobin inträffade en större kardiovaskulär händelse (dödsfall, hjärtinfarkt, stroke eller hospitalisering för hjärtinsufficiens) jämfört med 97 (14 %) bland de 717 patienterna i gruppen med lägre hemoglobin (hazard ratio [HR] 1,3, 95 % CI; 1,0; 1,7, p=0,03).

Poolade posthoc-analyser av kliniska studier av ESA-preparat har utförts på patienter med kronisk njursvikt (i dialys, inte i dialys, med diabetes och utan diabetes). En tendens mot högre riskestimat för dödsfall oavsett orsak, kardiovaskulära och cerebrovaskulära händelser som var förknippade med högra kumulativa ESA-doser oberoende av diabetes- eller dialysstatus observerades (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Behandling av patienter med kemoterapi-inducerad anemi

Epoetin alfa har studerats i kliniska prövningar hos vuxna anemiska cancerpatienter med lymfoida och solida tumörer och patienter behandlade med varierande kemoterapiregimer, inklusive platinum- och icke-platinumbehandlingar. I dessa studier visade epoetin alfa administrerat 3 gånger per vecka och en gång per vecka öka hemoglobin och minska transfusionsbehovet efter den första månaden hos anemiska cancerpatienter. I vissa studier följdes dubbelblindfasen av en öppen fas under vilken patienterna fick epoetin alfa, och en bibehållen effekt sågs.

Tillgängliga bevis tyder på att patienter med hematologiska maligniteter och solida tumörer svarar liknande på epoetin alfa-behandling och att patienter med eller utan tumörinfiltration i benmärgen svarar på likartat sätt på epoetin alfa-behandling. Jämförbar intensitet i kemoterapi

mellan epoetin alfa- och placebogrupperna i kemoterapistudierna påvisades genom liknande "arean under neutrofil-tid kurvan" hos patienter behandlade med epoetin alfa och placebo-behandlade patienter, liksom genom en liknande andel patienter i grupper behandlade med epoetin alfa och placebo-behandlade grupper vars absoluta neutrofilantal föll under 1000 och 500 celler/ μ l.

I en prospektiv, randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie gjord på 375 anemiska patienter med varierande icke-myeloiska maligniteter och som inte fick platinumbaserad kemoterapi, sågs en signifikant reduktion av anemi-relaterade följsjukdomar (t ex trötthet, kraftlöshet och minskad aktivitet). Mätningarna gjordes med följande instrument och skalor: den generella skalan av Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An), trötthetsskalan av FACT-An och Cancer Linear Analogue Scale (CLAS). Två andra mindre, randomiserade, placebo-kontrollerade studier visade ingen signifikant förbättring av livskvalitetparametrarna på EORTC-QLQ-C30 skalan respektive CLAS.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier omfattande totalt 2 833 patienter, varav fyra var dubbelblinda placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Studierna rekryterade antingen patienter som behandlades med kemoterapi (två studier) eller använde patientpopulationer till vilka ESA inte är indicerat: anemi hos patienter med cancer som inte får kemoterapi samt patienter med huvud- och halscancer som får strålbehandling. I två studier var den önskade hemoglobinkoncentrationsnivån >130 g/l och i de återstående tre studierna var den 120–140 g/l. I den öppna studien var det ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter som behandlades med rekombinant humant erythropoetin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna varierade riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontroller. Dessa studier har visat en konsekvent, oförklarlig, statistiskt signifikant högre mortalitet hos patienter som har anemi i samband med olika vanliga cancerformer, vilka fick rekombinant humant erythropoetin jämfört med kontroller. Utfallet för total överlevnad i prövningarna kunde inte förklaras tillfredsställande med skillnader i incidens av trombos och relaterade komplikationer mellan dem som fick rekombinant humant erythropoetin och dem i kontrollgruppen.

Det har också utförts en analys av patientdata från mer än 13 900 cancerpatienter (kemoterapi, strålbehandling, kemoterapi + strålbehandling eller ingen behandling) som deltog i 53 kontrollerade kliniska studier involverande flera epoetiner. Metaanalys av data på total överlevnad gav en uppskattad riskkvot på 1,06 till fördel för kontroller (95 % KI: 1,00; 1,12; 53 prövningar och 13 933 patienter) och för de cancerpatienter som fick kemoterapi var riskkvoten för total överlevnad 1,04 (95 % KI: 0,97, 1,11; 38 prövningar och 10 441 patienter). Metaanalyser indikerade även konsekvent en signifikant ökad relativ risk för tromboemboliska händelser hos cancerpatienter som fick rekombinant humant erythropoetin (se avsnitt 4.4).

En randomiserad, öppen multicenterstudie utfördes på 2 098 anemiska kvinnor med metastaserad bröstcancer vilka fick första- eller andrahandsval av kemoterapi. Detta var en non-inferiority-studie utformad för att utesluta en 15 % ökad risk för tumörprogression eller dödsfall av epoetin alfa plus standardvård jämfört med enbart standardvård. Vid klinisk data-cut-off var median progressionsfri överlevnad (PFS) enligt prövarens bedömning av sjukdomsprogression 7,4 månader i respektive grupp (HR 1,09, 95 % KI: 0,99, 1,20), vilket indikerar att studiens mål inte nåddes. Signifikant färre patienter fick transfusion av röda blodkroppar i gruppen som fick epoetin alfa plus standardvård (5,8 % jämfört med 11,4 %); emellertid hade signifikant fler patienter trombotiska vaskulära händelser i gruppen som fick epoetin alfa plus standardvård (2,8 % jämfört med 1,4 %). I den sista analysen rapporterades 1 653 dödsfall. Median total överlevnad i gruppen som fick epoetin alfa tillsammans med standardvård var 17,8 månader jämfört med 18,0 månader i gruppen som enbart fick standardvård (HR 1,07, 95 % KI: 0,97, 1,18). Median tid till progression (TTP) baserad på

prövarens bestämning av progressiv sjukdom var 7,5 månader i gruppen som fick epoetin alfa tillsammans med standardvård och 7,5 månader i gruppen som enbart fick standardvård (HR 1,099, 95 % KI: 0,998, 1,210). Median TTP baserad på en oberoende kommittés bestämning av progressiv sjukdom var 8,0 månader i gruppen som fick epoetin alfa tillsammans med standardvård och 8,3 månader i gruppen som enbart fick standardvård (HR 1,033, 95 % KI: 0,924, 1,156).

Autologt predonationsprogram

Effekten av epoetin alfa för att underlätta autolog bloddonation för patienter med låg hematokrit (≤ 39 % utan underliggande järnbristanemi) planerade att genomgå större ortopedisk kirurgi utvärderades i en dubbelblind, placebokontrollerad studie med 204 patienter, och en enkelblind placebokontrollerad studie med 55 patienter.

I den dubbelblinda studien behandlades patienter med epoetin alfa 600 IU/kg eller placebo intravenöst en gång dagligen var 3:e till var 4:e dag i tre veckor (totalt 6 doser). I genomsnitt kunde patienter behandlade med epoetin alfa deponera signifikant fler enheter blod (4,5 enheter) än placebobehandlade patienter (3,0 enheter).

I den enkelblinda studien behandlades patienter med epoetin alfa 300 IU/kg eller 600 IU/kg eller placebo intravenöst en gång dagligen var 3:e till var 4:e dag i tre veckor (totalt 6 doser). Patienter behandlade med epoetin alfa kunde också deponera fler enheter blod (epoetin alfa 300 IU/kg = 4,4 enheter; epoetin alfa 600 IU/kg = 4,7 enheter) än placebobehandlade patienter (2,9 enheter).

Epoetin alfa behandling minskade risken för exponering av allogent blod med 50 % jämfört med patienter som inte fått epoetin alfa.

Större elektiv ortopedisk kirurgi

Effekten av epoetin alfa (300 IU/kg eller 100 IU/kg) på exponering av allogen blodtransfusion utvärderades i en placebo-kontrollerad, dubbelblind klinisk prövning i patienter utan järnbrist planerade att genomgå större elektiv ortopedisk höftleds- eller knäkirurgi. Epoetin alfa administrerades subkutant i 10 dagar före operationen, på operationsdagen och i fyra dagar efter operationen. Patienterna stratifierades i enlighet med deras hemoglobin vid baseline (≤ 100 g/l, > 100 till ≤ 130 g/l och > 130 g/l).

Epoetin alfa 300 IU/kg minskade signifikant risken för allogen transfusion hos patienter med hemoglobin > 100 till ≤ 130 g/l före behandling. Sexton procent av patienterna behandlade med epoetin alfa 300 IU/kg, 23 % behandlade med epoetin alfa 100 IU/kg och 45 % behandlade med placebo behövde transfusion.

En öppen parallellgruppstudie med vuxna individer utan järnbrist med hemoglobin ≥ 100 till ≤ 130 g/l före behandling vilka var planerade att genomgå större ortopedisk höftleds- eller knäkirurgi jämförde epoetin alfa 300 IU/kg subkutant dagligen i 10 dagar före operation, på operationsdagen och fyra dagar efter operation, med epoetin alfa 600 IU/kg subkutant en gång i veckan i 3 veckor före operation och på operationsdagen.

Från förbehandling till före operation var ökningen i hemoglobin i gruppen med 600 IU/kg i veckan (14,4 g/l) i medeltal två gånger den som observerades i gruppen med 300 IU/kg (7,3 g/l) per dag. De genomsnittliga hemoglobinvärdena var liknande för de två behandlingsgrupperna under hela den postoperativa perioden.

Det erytropoetiska svaret som observerades i båda behandlingsgrupperna resulterade i liknande antal transfusioner (16 % i gruppen med 600 IU/kg/vecka och 20 % i gruppen med

300 IU/kg/dag).

Behandling av vuxna patienter med myelodysplastiskt syndrom (MDS) med låg- eller intermediär-1-risk

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie utvärderades epoetin alfas effekt och säkerhet hos vuxna anemiska patienter med myelodysplastiskt syndrom (MDS) med låg- eller intermediär-1-risk.

Patienterna stratifierades efter serumerythropoetinnivå (sEPO) och tidigare transfusionsstatus vid screening. De viktigaste parametrarna vid baseline för stratum med < 200 mU/ml visas i tabellen nedan.

Parametrar vid baseline för patienter med sEPO < 200 mU/ml vid screening

| | Randomiserad | |
|--------------------------------|-----------------|--------------|
| | Epoetin alfa | Placebo |
| Totalt (N) ^b | 85 ^a | 45 |
| Screening sEPO < 200 mU/ml (N) | 71 | 39 |
| Hemoglobin (g/l) | | |
| N | 71 | 39 |
| Medelvärde | 92,1 (8,57) | 92,1 (8,51) |
| Median | 94,0 | 96,0 |
| Intervall | (71; 109) | (69; 105) |
| 95 % CI för medelvärde | (90,1; 94,1) | (89,3; 94,9) |
| Tidigare transfusioner | | |
| N | 71 | 39 |
| Ja | 31 (43,7 %) | 17 (43,6 %) |
| ≤ 2 RBC-enheter | 16 (51,6 %) | 9 (52,9 %) |
| > 2 och ≤ 4 RBC-enheter | 14 (45,2 %) | 8 (47,1 %) |
| > 4 RBC-enheter | 1 (3,2 %) | 0 |
| Nej | 40 (56,3 %) | 22 (56,4 %) |

^a en patient hade inga sEPO-data

^b i stratum ≥ 200 mU/ml var det 13 patienter i epoetin alfa-gruppen och 6 patienter i placebogruppern

Erytroidsvar definierades i enlighet med IWG:s (International Working Group) kriterier från 2006 som en hemoglobinökning med ≥ 15 g/l från baseline eller en minskning av RBC-enheter som transfunderats med ett absolut antal om minst 4 enheter var 8:e vecka jämfört med de 8 veckorna före baseline, och en svärsduration på minst 8 veckor.

Erytroidsvar under studiens första 24 veckor uppvisades av 27/85 (31,8 %) av patienterna i epoetin alfa-gruppen jämfört med 2/45 (4,4 %) av patienterna i placebogruppern ($p < 0,001$). Alla patienter som svarade på behandlingen fanns i stratum med sEPO < 200 mU/ml under screening. I detta stratum uppvisade 20/40 (50 %) patienter utan tidigare transfusioner erytroidsvar under de första 24 veckorna, jämfört med 7/31 (22,6 %) patienter som genomgått transfusioner (två patienter som genomgått transfusion nådde det primära effektmåttet baserat på minskningen av RBC-enheter som transfunderats med ett absolut antal om minst 4 enheter var 8:e vecka jämfört med de 8 veckorna före baseline).

Mediantiden från baseline till första transfusionen var statistiskt signifikant längre i epoetin

alfa-gruppen jämfört med placebogrupperna (49 jämfört med 37 dagar; $p = 0,046$). Efter 4 veckors behandling ökade tiden till första transfusionen ytterligare i epoetin alfa-gruppen (142 jämfört med 50 dagar, $p = 0,007$). Den procentuella andelen patienter som genomgick transfusion i epoetin alfa-gruppen minskade från 51,8 % under de 8 veckorna före baseline till 24,7 % mellan vecka 16 och 24, jämfört med placebogrupperna vars transfusionsfrekvens ökade från 48,9 % till 54,1 % under samma tidsperioder.

Pediatrik population

Kronisk njursvikt

Epoetin alfa utvärderades i en öppen, icke-randomiserad, öppet dosspann, 52-veckors klinisk studie i pediatrika CRF-patienter på hemodialys. Medianålder på patienter som inkluderades i studien var 11,6 år (0,5-20,1 år).

Epoetin alfa administrerades som 75 IU/kg/vecka intravenöst i 2 eller 3 delade doser efter dialys, titrerade med 75 IU/kg/vecka i 4-veckorsintervaller (upp till maximalt 300 IU/kg/vecka) för att uppnå 10 g/l/månad i hemoglobinökning. Målet för den önskade hemoglobinkoncentrationsnivån var 96-112 g/l. Åttioen procent av patienterna uppnådde hemoglobinkoncentrationsnivån. Mediantiden till målet var 11 veckor och mediandosen när målet uppfylldes var 150 IU/kg/vecka. Av patienterna som uppfyllde målet stod 90 % på en dosering 3 gånger per vecka.

Efter 52 veckor var 57 % av patienterna kvar i studien och fick en mediandos med 200 IU/kg/vecka.

Det finns begränsade kliniska data med subkutan administrering på barn. I 5 små, öppna, okontrollerade studier (antalet patienter varierade mellan 9 och 22, totalt $N = 72$), har epoetin alfa administrerats subkutant till barn med startdoser på 100 IU/kg/vecka till 150 IU/kg/vecka, med möjligheten att öka dosen upp till 300 IU/kg/vecka. I dessa studier var de flesta predialyspatienter ($N = 44$), 27 patienter fick peritonealdialys och 2 fick hemodialys, och åldern varierade från 4 månader till 17 år. Sammanfattningsvis har dessa studier metodologiska begränsningar men behandlingen var förenad med en positiv trend mot högre hemoglobinnivåer. Inga oväntade biverkningar rapporterades (se avsnitt 4.2).

Kemoterapi-inducerad anemi

Epoetin alfa 600 IU/kg (administrerat intravenöst eller subkutant 1 gång per vecka) har utvärderats i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 16-veckorsstudie och i en randomiserad, kontrollerad, öppen 20-veckorsstudie i anemiska pediatrika patienter som fick myelosuppressiv kemoterapi för behandling av olika icke-myeloida maligniteter under barndomen.

I 16-veckorsstudien ($N = 222$) var det hos patienter som behandlades med epoetin alfa ingen statistiskt signifikant effekt på patientrapporterade eller föräldrapporterade *Paediatric Quality of Life Inventory* eller *Cancer Module*-poäng jämfört med placebo (primärt effektmått). Dessutom sågs ingen statistiskt signifikant skillnad i andelen patienter i behov av pRBC-transfusioner mellan epoetin alfagrupperna och placebo.

I 20-veckorsstudien ($N = 225$) sågs ingen signifikant skillnad i primärt effektmått, dvs. andelen patienter som behövde RBC-transfusion efter dag 28 (62 % av patienterna som fick epoetin alfa jämfört med 69 % av patienterna som fick standardbehandling).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Efter subkutan administrering når serumnivåerna av epoetin alfa en topp mellan 12 och 18 timmar efter dosering. Ingen ackumulering sker efter upprepad dosering av 600 IU/kg vid veckovis subkutan administrering.

Den absoluta biotillgängligheten av subkutant injicerat epoetin alfa är ca 20 % hos friska individer.

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen var 49,3 ml/kg efter intravenösa doser på 50 och 100 IU/kg till friska individer. Efter intravenös administrering av epoetin alfa till patienter med kronisk njursvikt, varierade distributionsvolymen från 57-107 ml/kg efter singeldos (12 IU/kg) respektive 42-64 ml/kg efter upprepad dosering (48-192 IU/kg). Distributionsvolymen är således något högre än plasmavolymen.

Eliminering

Epoetin alfas halveringstid efter upprepad intravenös administrering är ca 4 timmar hos friska individer. Halveringstiden för subkutan administrering uppskattas vara ca 24 timmar hos friska individer.

Genomsnittlig CL/F för doseringsregimerna 150 IU/kg 3 gånger per vecka respektive 40 000 IU en gång per vecka var 31,2 och 12,6 ml/tim/kg hos friska individer. Genomsnittlig CL/F för doseringsregimerna 150 IU/kg 3 gånger per vecka respektive 40 000 IU en gång per vecka hos anemiska cancerpatienter var 45,8 och 11,3 ml/tim/kg. Hos de flesta anemiska cancerpatienter med cyklisk kemoterapi var CL/F lägre efter subkutana doser om 40 000 IU en gång per vecka och 150 IU/kg 3 gånger per vecka jämfört med värdena för friska individer.

Linjäritet/icke-linjäritet

En dos-proportionell ökning av serumepoetin alfa-nivåerna observerades hos friska individer efter intravenös administrering av 150 och 300 IU/kg 3 gånger per vecka. Administrering av subkutana singeldoser om 300 till 2400 IU/kg visade ett linjärt samband mellan genomsnittligt C_{max} och dos samt mellan genomsnittlig AUC och dos. Ett omvänt samband mellan skenbar clearance och dos noterades hos friska individer.

I studier för att undersöka utökning av dosintervallet (40 000 IU en gång per vecka och 80 000, 100 000 och 120 000 IU en gång varannan vecka), observerades ett linjärt men icke-dosproportionellt samband, vid steady state, mellan C_{max} och dos samt mellan genomsnittlig AUC och dos.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Epoetin alfa uppvisar en dosrelaterad effekt på hematologiska parametrar som är oberoende av administreringsväg.

Pediatrik population

En halveringstid på ca 6,2 till 8,7 timmar har rapporterats hos pediatrika individer med kronisk njursvikt efter upprepad intravenös administrering av epoetin alfa. Den

farmakokinetiska profilen för epoetin alfa hos barn och ungdomar synes vara lik den hos vuxna.

Farmakokinetiska data på nyfödda barn är begränsade.

En studie på 7 prematura nyfödda barn med mycket låg födelsevikt och 10 friska vuxna som fick intravenöst erythropoetin indikerade att distributionsvolymen var ca 1,5 till 2 gånger högre hos prematura nyfödda jämfört med friska vuxna, och att clearance var ca 3 gånger högre hos prematura nyfödda barn jämfört med friska vuxna.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med kronisk njursvikt är halveringstiden för intravenöst administrerat epoetin alfa något förlängd, ca 5 timmar, jämfört med den hos friska individer.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxikologiska undersökningar med upprepad dosering på hund och råttor, men inte på apa, var behandlingen med epoetin alfa associerad med subklinisk benmärgsfibros. Benmärgsfibros är en känd komplikation till kronisk njurinsufficiens hos människor och kan möjligtvis relateras till sekundär hyperparatyreoidism eller till okända faktorer. Incidensen av benmärgsfibros ökade inte i en studie av hemodialyspatienter, behandlade med epoetin alfa i tre år, när de jämfördes med en matchad kontrollgrupp av dialyspatienter, som inte blivit behandlade med epoetin alfa.

Epoetin alfa inducerar inte bakteriell genmutation (Ames Test), kromosomala avvikelser i mammalieceller, mikronuclei hos möss eller genmutation vid HGPRT-lokus.

Långtidskarcinogenicitetsstudier har inte utförts. Motsägelsefulla rapporter i litteraturen, baserade på *in vitro*-fynd från humana tumörprover, tyder på att erythropoetiner kan spela en roll som tumörspridare. Detta är av ovisst signifikans när det gäller den kliniska situationen.

I cellkulturer av humana benmärgsceller stimulerar epoetin alfa särskilt erythropoes och påverkar inte leukopoes. Cytotoxiska effekter av epoetin alfa på benmärgsceller kunde inte detekteras.

Epoetin alfa har i djurstudier visats sänka kroppsvikt hos foster, fördröja ossifikation och öka fosterdödlighet vid veckovisa doser ungefär 20 gånger den rekommenderade humana dosen per vecka. Dessa förändringar förmodas vara sekundära till minskad kroppsvikt hos modern och signifikansen för människa vid terapeutiska dosnivåer är inte känd.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Polysorbat 80
glycin
vatten för injektionsvätskor
natriumdivätefosfatdihydrat
dinatriumfosfatdihydrat
natriumklorid

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas skall detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

6.3 Hållbarhet

18 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C). Detta temperaturintervall skall upprätthållas noga fram till administrering. Förvaras i originalförpackningen i skydd från ljus. Får ej frysas eller skakas.

Vid användning i öppenvård kan läkemedlet tas ut ur kylskåpet och förvaras i en temperatur inte högre än 25 °C under en enda tidsperiod som inte överstiger 3 dagar. Om läkemedlet inte har använts vid slutet av denna period ska det slängas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

EPREX 2 000 IU/ml, injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

0,5 ml (1 000 IU) injektionsvätska, lösning i en förfylld spruta (typ I glas) med teflonbelagd gummikolv och nål med nålskydd (av gummi med polypropenöverdrag) och en på sprutan placerad PROTECS skyddsanordning för nålen (av polykarbonat) – förpackningar om 6.

EPREX 4 000 IU/ml, injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

0,5 ml (2 000 IU) injektionsvätska, lösning i en förfylld spruta (typ I glas) med teflonbelagd gummikolv och nål med nålskydd (av gummi med polypropenöverdrag) och en på sprutan placerad PROTECS skyddsanordning för nålen (av polykarbonat) – förpackningar om 6.

EPREX 10 000 IU/ml, injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

0,3 ml (3 000 IU) injektionsvätska, lösning i en förfylld spruta (typ I glas) med teflonbelagd gummikolv och nål med nålskydd (av gummi med polypropenöverdrag) och en på sprutan placerad PROTECS skyddsanordning för nålen (av polykarbonat) – förpackningar om 6.

0,4 ml (4 000 IU) injektionsvätska, lösning i en förfylld spruta (typ I glas) med teflonbelagd gummikolv och nål med nålskydd (av gummi med polypropenöverdrag) och en på sprutan placerad PROTECS skyddsanordning för nålen (av polykarbonat) – förpackningar om 6.

0,5 ml (5 000 IU) injektionsvätska, lösning i en förfylld spruta (typ I glas) med teflonbelagd gummikolv och nål med nålskydd (av gummi med polypropenöverdrag) och en på sprutan placerad PROTECS skyddsanordning för nålen (av polykarbonat) – förpackningar om 6.

0,6 ml (6 000 IU) injektionsvätska, lösning i en förfylld spruta (typ I glas) med teflonbelagd gummikolv och nål med nålskydd (av gummi med polypropenöverdrag) och en på sprutan placerad PROTECS skyddsanordning för nålen (av polykarbonat) – förpackningar om 6.

0,8 ml (8 000 IU) injektionsvätska, lösning i en förfylld spruta (typ I glas) med teflonbelagd gummikolv och nål med nålskydd (av gummi med polypropenöverdrag) och en på sprutan placerad PROTECS skyddsanordning för nålen (av polykarbonat) – förpackningar om 6.

1,0 ml (10 000 IU) injektionsvätska, lösning i en förfylld spruta (typ I glas) med teflonbelagd gummikolv och nål med nålskydd (av gummi med polypropenöverdrag) och en på sprutan placerad PROTECS skyddsanordning för nålen (av polykarbonat) – förpackningar om 6.

EPREX 40 000 IU/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

0,5 ml (20 000 IU) injektionsvätska, lösning i en förfylld spruta (typ I glas) med teflonbelagd gummikolv och nål med nålskydd (av gummi med polypropenöverdrag) och en på sprutan

placerad PROTECS skyddsanordning för nålen (av polykarbonat) - förpackningar om 1, 4 eller 6.

0,75 ml (30 000 IU) injektionsvätska, lösning i en förfylld spruta (typ I glas) med teflonbelagd gummikolv och nål med nålskydd (av gummi med polypropenöverdrag) och en på sprutan placerad PROTECS skyddsanordning för nålen (av polykarbonat) - förpackningar om 1, 4 eller 6.

1,0 ml (40 000 IU) injektionsvätska, lösning i en förfylld spruta (typ I glas) med teflonbelagd gummikolv och nål med nålskydd (av gummi med polypropenöverdrag) och en på sprutan placerad PROTECS skyddsanordning för nålen (av polykarbonat) - förpackningar om 1, 4 eller 6.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Produkten skall inte användas utan destrueras

- om förpackningen är bruten,
- om lösningen är färgad eller om partiklar flyter i den,
- om den av misstag varit fryst, eller
- om kylskåpet har gått sönder.

Produkten är endast avsedd för engångsbruk. Ta endast en dos Eprex från varje spruta. Om endast en del av dosen i sprutan krävs ska skyddet tas av innan kolven trycks ner till det önskade graderingsmärket så att överflödig lösning avlägsnas före injektion. För information om detta hänvisas till bipacksedeln, avsnitt 3, Hur du använder Eprex (*anvisningar om hur du själv injicerar Eprex*).

De förfyllda sprutorna är försedda med en PROTECS skyddsanordning för nålen, så att stickskador efter användning skall kunna förhindras. I bipacksedeln finns fullständiga anvisningar om hur förfyllda sprutor skall användas och hanteras.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Janssen-Cilag Oy, Vaisalavägen 2, 02130 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2000 IU/ml: 10404

4000 IU/ml: 10405

10 000 IU/ml: 10406

40 000 IU/ml: 21645

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 6.2.1991

Datum för den senaste förnyelsen: 4.8 2008

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.03.2020