

08.08.2008

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТАЕПРЕКС
EPREX**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

ЕПРЕКС 40 000 IU/ml, инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВЕдин флакон от 1,0 ml, съдържа 40 000 IU (336,0 микрограма) епоетин алфа (*epoetin alfa*)

*Произведен в клетки от яйчник на китайски хамстер чрез рекомбинантна ДНК технология

За пълния списък на помощните вещества вж.точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Бистър безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**4.1 Терапевтични показания**

- Лечение на анемия и редуциране на необходимостта от трансфузия при възрастни пациенти на химиотерапия със солидни тумори, малигнен лимфом, или мултиплен миелом, с риск от трансфузия, преценен въз основа на общото състояние на пациента (напр. сърдечно-съдово заболяване, анемия, датираща преди започване лечението с химиотерапия).
- ЕПРЕКС може да се използва за увеличаване на броя на еритроцитите при пациенти, включени в програма за предварително вземане на автоложна кръв. Употребата му при това показание трябва да бъде прецизирана с оглед съобщавания риск от тромбоемболични инциденти. Лечението трябва да се прилага само при пациенти с умерена анемия (Hb 10–13 g/dl [6,2–8,1 mmol/l], без железен дефицит), ако кръвосъхраняващите процедури са невъзможни или недостатъчни, когато плановата операция изисква голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жени и 5 или повече единици за мъже).
- ЕПРЕКС може да се използва за намаляване на необходимостта от преливане на алогенна кръв при възрастни пациенти без железен дефицит преди голяма планова елективна ортопедична операция при наличие на голям риск от хемотрансфузионни усложнения. Употребата трябва да бъде предимно при пациенти с умерена анемия (Hb 10–13 g/dl), при които няма възможност за включване в програма за предварително вземане на автоложна кръв и се очаква умерена кръвозагуба (900 до 1800 ml).

Винаги трябва да се прилагат правилата на добра медицинска практика за работа с кръв при периперативни условия.



ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ
Одобрено:

4.2 Дозировка и начин на приложение

Начин на приложение

Както при всички други лекарствени продукти за парентерално приложение преди употреба трябва да се провери, че няма наличие на частици или промяна в цвета на инжекционния разтвор.

а) интравенозно инжектиране: инжектира в продължение на поне 1 до 5 минути, в зависимост от общата доза.

По-бавно инжектиране се препоръчва при пациенти, развили грипоподобни симптоми.

Не трябва да се въвежда чрез венозна инфузия или да се смесва с други лекарствени продукти.

б) подкожно приложение: максималният обем от 1 ml за едно място на инжектиране не трябва да бъде превишаван. При необходимост от по-големи обеми за инжектиране, трябва да се използват повече от едно място за инжектиране.

Инжектирането трябва да става в областта на крайниците или предната коремна стена.

Лечение на пациенти с анемия предизвикана от химиотерапия

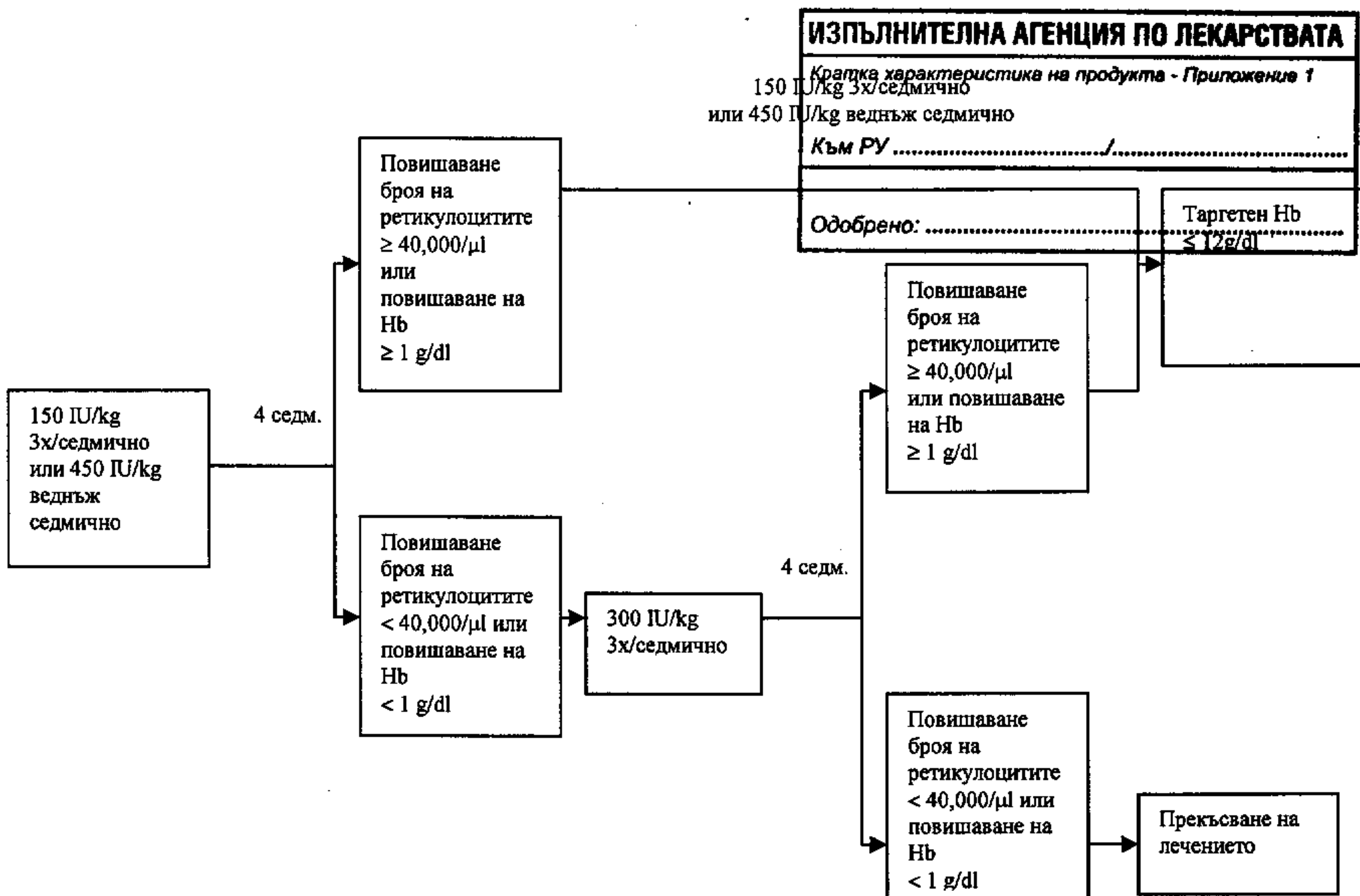
ЕПРЕКС трябва да бъде прилаган подкожно на пациенти с анемия (т.е. при концентрации на хемоглобин ≤ 10 g/dl [6,2 mmol/l]). Симптомите на анемия и последователността им могат да варират според възрастта, пола и общата тежест на заболяването; необходима е лекарска оценка на състоянието и клиничния курс за всеки пациент.

Поради различията между пациентите, може да се наблюдават индивидуални нива на хемоглобина на пациенти над и под желаните. Вариабилността на хемоглобина трябва да се коригира чрез адаптиране на дозите, като се съблюдава желания обхват на нивата на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва подържане на нива на хемоглобина по-високи от 12 g/dl (7,5 mmol/l); По долу е представено ръководство за подходящо адаптиране на дозата, когато нивата на хемоглобина превишат 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Епоетин алфа трябва да продължи да се прилага до един месец след приключване на химиотерапията.

Началната доза е 150 IU/kg, приложена подкожно три пъти седмично. EPREX също може да се прилага подкожно веднъж седмично с начална доза от 450 IU/kg. Ако след четириседмично лечение хемоглобинът се е увеличил поне с 1 g/dl (0.62 mmol/L) или броят на ретикулоцитите се е увеличил $\geq 40\ 000$ клетки/ μ l над изходното ниво, дозата трябва да остане 150 IU/kg 3 пъти седмично или 450 IU/kg веднъж седмично. Ако нивото на хемоглобина се е повишило с < 1 g/dl (< 0.62 mmol/L) и броят на ретикулоцитите се е увеличил $< 40\ 000$ клетки/ μ l над изходното ниво, дозата трябва да се увеличи до 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако след четириседмично допълнително лечение с 300 IU/kg три пъти седмично нивото на хемоглобина се е повишило с ≥ 1 g/dl (≥ 0.62 mmol/L) или броят на ретикулоцитите се е увеличил $\geq 40\ 000$ клетки/ μ l, дозата трябва да остане 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако при покачване на хемоглобина с < 1 g/dl (< 0.62 mmol/L) и увеличаване броя на ретикулоцитите с $< 40\ 000$ клетки/ μ l над изходното ниво повлияването е незадоволително, лечението трябва да бъде преустановено. Препоръчителният дозов режим е описан в следната диаграма:





Пациентите трябва да бъдат стриктно наблюдавани за осигуряване използването на най-ниската одобрена доза на стимулиращите еритропоезата средства (СЕС) с която се постига адекватен контрол на анемията и нейните симптоми.

Коригиране на дозата за подържане на концентрация на хемоглобина между 10 g/dl – 12 g/dl

Ако хемоглобина се повишава с повече от 2 g/dL (1,25 mmol/l) месечно или достигнатите хемоглобиновите нива надхвърлят 12 g/dl (>7,5 mmol/l) дозата на епоетин алфа трябва да се редуцира с 25-50%. Ако хемоглобинът надвиши 13 g/dl (8,1 mmol/l), прекъснете терапията до спадането му под 12 g/dl (7,5 mmol/l), след което е необходимо да се поднови прилагането на епоетин алфа в доза 25% по-ниска от предишната.

Възрастни хирургични пациенти, включени в програма за автоложно кръвопреливане:

Трябва да бъде използван интравенозният път на въвеждане. При вземането на кръв, епоетин алфа трябва да се прилага след приключване на процедурата по кръводаряване.

Пациентите с умерена анемия (хематокрит между 33–39%), изискващи предварителен депозит ≥ 4 единици кръв трябва да бъдат лекувани с епоетин алфа до 600 IU/kg, два пъти седмично в продължение на 3 седмици преди операцията. При този режим на приложение е възможно да отпаднат ≥4 единици кръв при 81% от пациентите, на които е приложен епоетин алфа в сравнение с 37% от пациентите, използващи плацебо. Лечението с епоетин алфа намалява необходимостта от вливане на хомоложна кръв с 50% в сравнение с пациенти, на които той не е прилаган.

Всички пациенти, лекувани с епоетин алфа е необходимо да получават допълнително количество желязо (например, перорално 200 mg дневно елементарно желязо) по време на целия курс на лечение с епоетин алфа. С цел постигане на значителни желязни запаси, преди началото на лечението с епоетин алфа, приемът на желязо трябва да бъде започнат колкото е възможно по-рано, дори няколко седмици преди началото на автоложното кръвопреливане.

Възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция:

Трябва да бъде използван подкожният път на въвеждане.



Препоръчителният дозов режим е 600 IU/kg епоетин алфа ~~всички дни~~ седмично в продължение на 3 седмици (дни 21^{ви}, 14^{ти} и 7^{ми}) преди операцията и в деня на оперативната интервенция. В случай, че се налага да се съкрати времето преди операцията на ~~пациента~~ ~~пациента~~ от 3 седмици трябва да се дават по 300 IU/kg дневно за 10 последователни дни до операцията, в деня на операцията и до четвъртия ден след нея. При провеждане на хематологични изследвания в предоперативния период, показващи ниво на хемоглобина 15 g/dl или по-високо, трябва да се преустанови прилагането на епоетин алфа и да не се приемат следващи дози.

Необходимо е да бъде потвърдено, че при започване на лечението пациентите нямат желязен дефицит. По време на лечението с епоетин алфа всички пациенти трябва да получават адекватен прием на желязо (например, перорално 200 mg дневно елементарно желязо). Ако е възможно, приемът на желязо трябва да започне преди началото на лечението с епоетин алфа с цел достигане на адекватно количество запас на желязо.

4.3 Противопоказания

Пациенти, които са развили аплазия на червените кръвни клетки вследствие на лечение с някакъв еритропоетин не трябва да получават ЕПРЕКС или какъвто и да е друг еритропоетин. (вж. раздел от раздел 4.4. Аплазия на червените кръвни клетки).

Неконтролирана хипертония.

Всички противопоказания, свързани с автоложна предонорска програма, трябва да се вземат под внимание при пациенти, на които се прилага епоетин алфа.

Свръхчувствителност към активното вещество или някои от помощните вещества на продукта.

Употребата на епоетин алфа при пациенти, планирани за големи ортопедични операции и не участващи в автоложна предонорска програма е противопоказана при пациенти с тежка коронарна, периферна артериална, каротидна или церебро-вакуларна болест, включително пациенти със скорошен миокарден инфаркт или церебро-вакуларен инцидент, включително пациенти, които поради някаква причина не могат да получат адекватна антитромботична профилактика.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

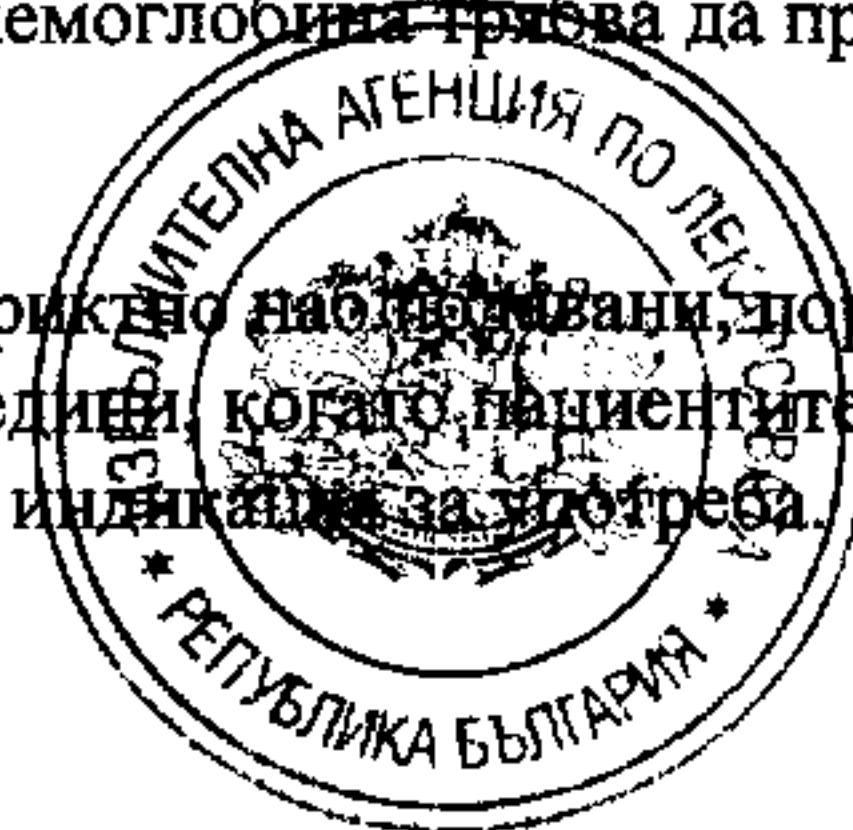
Общи

При всички пациенти, получаващи епоетин алфа, кръвното налягане трябва внимателно да се мониторира и контролира, ако е необходимо. Епоетин алфа трябва да се прилага с внимание при наличие на нелекувана, неадекватно лекувана или лошо контролирана хипертония. Възможно е да се наложи започване или да се подобри антихипертензивното лечение. Ако кръвното налягане не може да се контролира, лечението с епоетин алфа трябва да се преустанови.

Епоетин алфа трябва да се прилага внимателно при пациенти с епилепсия и хронична чернодробна недостатъчност.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и при онкологично болни пациенти, приемащи епоетин алфа трябва редовно да бъдат изследвани нивата на хемоглобина в кръвта до постигане на постоянни нива, като изследването на нивата на хемоглобина трябва да продължи периодично и след това.

Нивата на хемоглобина на всички пациенти трябва да бъдат стриктно наблюдавани, поради потенциално повишен риск от тромбоемболия и фатални последици, когато пациентите са лекувани при хемоглобинови нива над прицелните за дадената индикация за употреба.



Възможно е умерено, дозо-зависимо покачване на броя на тромбоцитите, в рамките на нормалните граници по време на лечение с епоетин алфа. Техният брой намалява при продължителен курс на лечение. В допълнение, съобщава се за тромбоцитемия над нормалните стойности. Препоръчително е броят на тромбоцитите да бъде редовно проследяван през първите 8 седмици от лечението.

Всички други причини за анемия (железен дефицит, хемолиза, дефицит на фолиева киселина и витамин В₁₂) трябва да бъдат установени и коригирани преди започване на терапията с епоетин алфа. В повечето случаи, серумните нива на феритин спадат едновременно с повишаването на клетъчните концентрации. С цел да се осигури оптимален отговор на лечението с епоетин алфа, трябва да се постигнат адекватни железни запаси.

- снабдяването с желязо от 200–300 mg/дневно се препоръчва при всички онкологично болни пациенти със сатурация на трансферин под 20%.

Всички тези допълнителни фактори за анемия трябва да се вземат под внимание преди да се предприеме увеличаване дозата на епоетин алфа при онкологично болни пациенти.

За да се подобри проследяемостта на стимулиращите еритропоезата средства (СЕС) трябва да се предприемат всички необходими и възможни мерки (т.е. точната информация за използвания продукт трябва да бъде документирана по подходящ начин). Освен това, пациентите трябва да преминават от едни СЕС към други, само под подходящо наблюдение.

Аплазия на червените кръвни клетки (АЧКК)

Антитяло-медираната АЧКК се съобщава много рядко след подкожно приложение в продължение на месеци до години на епоетин. При пациенти при които липсва лечебен ефект, дължащ се на намаляване на хемоглобина (1 до 2 g/dl на месец), които са с повишена нужда от кръвопреливане, трябва да се извърши проследяване броя на ретикулоцитите и да се установи вероятната причина за липса на отговор (напр. дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В₁₂, интоксикация с алуминий, загуба на кръв, наличие на инфекция или възпалителен процес, хемолиза).

Ако при корекция на анемията, броя на ретикулоцитите (т.нар. ретикулоцитен индекс) е нисък (<20000/mm³ или <20000/микролитра или <0,5%), броят на тромбоцитите и на белите кръвни клетки е нормален, и ако не бъде открита друга причина за загубване на ефекта, трябва да се изследва за наличие на антиеритропоетинови антитела и да се назначи изследване на костен мозък за да се диагностицира АЧКК.

Ако се подозира антиеритропоетин антитяло-медирана АЧКК, лечението с ЕПРЕКС трябва да бъде незабавно прекратено. Не трябва да се започва друга еритропоетинова терапия, поради риск от кръстосана реакция. Когато е показано, може да се приложи подходяща терапия, като например кръвопреливане.

Лечение на пациенти с анемия предизвикана от химиотерапия

СЕС са растежни фактори, които основно стимулират производството на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да се намерят на повърхността на различни туморни клетки. Както при всички растежни фактори, така и при епоетините има съмнение, че стимулират растежа на туморите. В няколко контролирани проучвания не е показано, че епоетините подобряват общата преживяемост или намаляват риска от туморна прогресия при пациенти с анемия, свързана с тумори.

При контролирани клинични проучвания употребата на ЕПРЕКС и други СЕС води до:



- намален регионален контрол при пациенти с напреднал тумор на гърдата и шията, подложени на лъчетерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобинови нива по-високи от 14 g/dl (8,7 mmol/l).
 - намалена обща преживяемост и повишена смъртност, свързана с прогресия на заболяването на четвъртия месец при пациенти с метастатичен карцином на гърдата, получаващи химиотерапия, когато се прилага за достигане на хемоглобинови нива 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
 - повишен риск от смърт, когато се прилага за достигане на хемоглобинови нива 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване, които не са подложени нито на химиотерапия, нито на лъчетерапия.
- СЕС не са показани за приложение при тези пациенти

При преценяването дали терапията с епоетин алфа е подходяща при онкологично болни пациенти, подложени на химиотерапия, трябва да се има предвид вероятността от 2–3 седмично закъснение между прилагането на СЕС и индуцираното от него повишаване броя на червените кръвни клетки (вероятна необходимост от трансфузия на пациента).

Поради наблюдаваната по-високата честота на тромботични съдови инциденти (ТСИ) при онкологични пациенти, приемащи СЕС (вж. точка 4.8) този риск трябва да бъде внимателно преценен в сравнение с очакваната полза от лечението с епоетин алфа, особено при онкологично болни пациенти с повишен риск от тромботични съдови инциденти, като напр. наднормено тегло и пациенти с анамнеза за ТСИ (напр. дълбоки венозни тромбози или белодробна емболия). Едно изследователско проучване (проучването BEST) при жени с метастатичен карцином на гърдата, предназначено да определи дали лечението с епоетин алфа, което продължава и след коригиране на анемията, може да подобри терапевтичните резултати. Случаите на тромбоемболия с фатален изход в това проучване са по-чести при пациенти, получаващи епоетин алфа, отколкото при тези, получаващи плацебо.

Възрастни хирургични пациенти, включени в програма за автоложно кръвопреливане

Всички предупреждения и предпазни мерки, свързани с автоложните предонорски програми, особено рутинното обемозаместване, трябва да бъдат съблюдавани при пациентите, на които се прилага епоетин алфа.

Възрастни пациенти, планирани за голяма селективна ортопедична операция

При пациенти, планирани за големи елективни ортопедични операции, причината за анемията трябва по възможност да бъде установена и лекувана преди началото на лечение с епоетин алфа. Тъй като съществува риск от тромботични инциденти при тази група пациенти, тази възможност трябва внимателно да бъде оценена спрямо ползата, произтичаща от лечението с епоетин алфа.

Пациентите, планирани за големи елективни ортопедични операции, трябва да получават адекватна антитромботична профилактика, тъй като при хирургичните пациенти, особено при тези със съпътстващо кардиоваскуларно заболяване, може да възникнат тромботични и васкуларни инциденти. В допълнение, специални предпазни мерки трябва да се вземат при пациенти с предразположение към развитие на дълбоки венозни тромбози. Освен това, при пациенти с изходни нива на хемоглобина > 13 g/dl не може да се изключи възможността лечението с епоетин алфа да бъде свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/васкуларни инциденти. Поради това, той не трябва да се прилага при пациенти с изходни стойности на хемоглобина >13 g/dl.

Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Препоръчва се пациентите с хронична бъбречна недостатъчност, лекувани с подкожно прилаган ЕПРЕКС, редовно да се мониторират за загуба на ефект, дефинирана като липса или намаляване на отговора към лечението с ЕПРЕКС при пациенти, които са се повлиявали от тази терапия. Това



ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1
Към РУ
Одобрено:

се характеризира и с постоянно намаляване на хемоглобина, независимо от повишаването на дозата ЕПРЕКС.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за доза, което означава "без натрий"

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не съществуват данни, показващи, че лечението с епоетин алфа променя метаболизма на други лекарствени продукти. Тъй като обаче циклоспорин се свързва с червените кръвни клетки, има възможност за лекарствено взаимодействие. Ако епоетин алфа се дава едновременно с циклоспорин, кръвните нива на циклоспорин трябва да се проследяват и дозата на циклоспорин да се коригира с повишението на хематокрита. Няма данни за наличие на взаимодействие между епоетин алфа и G-CSF или GM-CSF по отношение на хематологичната диференциация или пролиферация на проби от туморна биопсия *in vitro*.

4.6 Бременност и кърмене

Няма адекватни и добре контролирани изследвания при бременни жени. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. раздел 5.3. "Предклинични данни за безопасност"). Следователно, при бременни и кърмещи хирургични пациентки, участващи в автоложна предонорска програма, употребата на епоетин алфа не е препоръчителна.

Еритропоетин се намира в кърмата. Обаче не се знае дали епоетин алфа се разпределя в кърмата. Епоетин алфа трябва да се използва внимателно при майки-кърмачки.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е приложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Общи

Най-честата нежелана реакция при лечението с епоетин алфа при онкологични пациенти и пациенти с ХБН е дозо-зависимото повишение на кръвното налягане или влошаване на съществуващата хипертония. Трябва да се провежда контрол над кръвното налягане, особено при започване на лечението (вж. точка 4.4). Други чести нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при клиничните проучвания на епоетин алфа, са тромбоза на дълбоките вени, белодробен емболизъм, гърчове, диария, гадене, главоболие, грипоподобно заболяване, висока температура, обрив и повръщане. Грипоподобното заболяване включва главоболие, болки в ставите, миалгия и висока температура, които се получават особено в началото на лечението. Честотата на тези явления може да варира в зависимост от индикациите (вж. таблицата по-долу).

Сериозните нежелани лекарствени реакции включват венозни и артериални тромбози и емболия (включително някои случаи с фатален изход), като тромбоза на дълбоките вени, белодробни емболи, артериална тромбоза (включително инфаркт на миокарда и исхемия на миокарда), тромбоза на съдовете на ретината, и шънтови тромбози (включително в апаратурата за хемодиализа). В допълнение, при клинични проучвания с епоетин алфа се съобщава се мозъчносъдови инциденти (включително мозъчен инфаркт и мозъчен кръвоизлив) и преходни исхемични инциденти.

Съобщават се аневризми.

Съобщава се и за реакции на свръхчувствителност, включително случаи на обрив, уртикария, анафилактична реакция и ангионевротичен оток.



При пациенти, които преди терапията с епоетин алфа са били с нормално или ниско кръвно налягане, има случаи на хипертонична криза с енцефалопатия ~~и гърчове~~, които изискват незабавната намеса на лекар. Специално внимание трябва да се обърне на ~~на произващата мигрено-~~ подобна болка в главата като възможен предупредителен сигнал.

Съобщава се рядко за антитяло-медирана аплазия на червените кръвни клетки при <math><1/10,000</math> пациента, година след лечение с ЕПРЕКС, продължило месеци и години (вж. точка 4.4).

Цялостният профил на безопасност на ЕПРЕКС е преценен при 142 пациента с хронична бъбречна недостатъчност и при 765 пациенти с рак, участвали в плацебо-контролирани, двойно-слепи клинични регистрационни изследвания. Нежеланите лекарствени реакции съобщени при $\geq 0.2\%$ от пациентите, лекувани с ЕПРЕКС в тези проучвания, в допълнителни проучвания и от опита след пускане на пазара, са изброени по-долу според системно-органната класификация и честота.

Честотата се определя като: много чести (>1/10); чести (>1/100, <1/10); нечести (>1/1,000, <1/100); редки (>1/10,000, <1/1,000); много редки (<1/10,000). Честотата се определя като неизвестна ако нежеланата лекарствена реакция не се съобщава в плацебо-контролираните, двойно-слепи клинични регистрационни проучвания, или когато честотата не може да се определи от другите налични данни.

Във всяка група честоти нежеланите лекарствени реакции са представени по посока на намаляване на сериозността.

Системо-органна класификация	Честота	Нежелана лекарствена реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Тромбоцитемия (раково-болни пациенти)
	Честотата е неизвестна	Аплазия само на червените кръвни клетки, медирана от антитела към еритропоетина ¹ Тромбоцитемия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
Нарушения на имунната система	Честотата е неизвестна	Анафилактична реакция Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие (раково-болни пациенти)
	Чести	Гърчове (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Главоболие (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Нечести	Мозъчен кръвоизлив ² Гърчове (раково-болни пациенти)
	Честотата е неизвестна	Мозъчно-съдов инцидент ² Хипертензивна енцефалопатия Преходни исхемични инциденти
Нарушения на очите	Честотата не е известна	Тромбоза на ретината



ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА

Кратка характеристика на продукта - Приложение 1

Съдови нарушения	Чести	Тромбоза на дълбоките вени ² (раково-болни пациенти) Хипертония
	Честотата не е известна	Тромбоза на дълбоките вени ² (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Артериална тромбоза Хипертонична криза
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Белодробен емболизъм ² (раково-болни пациенти)
	Честотата не е известна	Белодробен емболизъм ² (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене
	Чести	Диария (раково-болни пациенти) Повръщане
	Необичайни	Диария (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив
	Честотата не е известна	Ангионевротичен оток Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система, на съединителната тъкан и на костите	Много чести	Артралгия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Чести	Артралгия (раково-болни пациенти)
	Нечести	Миалгия (раково-болни пациенти)
	Честотата не е известна	Миалгия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
Вродени, фамилни и генетични нарушения	Честотата не е известна	Порфирия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Висока температура (раково-болни пациенти) Грипоподобно заболяване (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Чести	Грипоподобно заболяване (раково-болни пациенти)



	Честотата не е известна	Периферни отоци, неповлияващи се от лечение Висока температура (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Реакция на мястото на инжектирането
Изследвания	Честотата не е известна	Положителни за антиеритропоетинови антитела
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Тромбоза на шънта, включително на апаратурата за диализа (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)

¹Честотата не може да бъде определена от клиничните проучвания.

²Включително случаите с летален изход.

Пациенти с ХБН

При пациентите с хронична бъбречна недостатъчност нива на хемоглобин, по-високи от 12 g/dl, могат да бъдат свързани с по-голям риск от сърдечно-съдови усложнения, включително смърт (вж. точка 4.4).

Тромбози на шънта се получават при пациенти на хемодиализа, особено при тези, които имат тенденция за хипотония, или тези, при които артериовенозната фистула има някакви усложнения.

Онкологични пациенти

При ракови-болни пациенти, получаващи лекарства, стимулиращи еритропоезата, включително епоетин алфа, се съобщава по-често за тромбо-емболични инциденти (вж. точка 4.4).

Хирургични пациенти

При пациенти, планирани за елективни ортопедични операции, с изходно ниво на хемоглобина от 10 до 13 g/dl, случаите на тромбоза или съдови усложнения (повечето от които са тромбоза на дълбоките вени) в цялостната популация на пациентите от клиничните изследвания изглежда са подобни във всички групи с различна дозировка на епоетин алфа и в групата с плацебо, въпреки че клиничният опит е ограничен.

Нещо повече, при пациенти с изходно ниво на хемоглобина >13 g/dl не може да се изключи възможността лечението с епоетин алфа да е свързано с по-голям риск от постоперативен тромботичен или съдов инцидент.

4.9 Предозиране

Терапевтичните граници на епоетин алфа са много широки. Предозирането на епоетин алфа може да предизвика ефекти, които са продължение на фармакологичните ефекти на хормона. Ако възникнат прекомерно високи нива на хемоглобина, може да се извърши флеботомия. Трябва да се осигури допълнително поддържащо лечение според нуждите.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

АТС класификация: B03XA01



Еритропоетин е гликопротеин, който стимулира еритропоезата от предшественици на стволовите клетки, в качеството си на стимулиращ митозата фактор и диференциращ хормон.

Молекулната маса на еритропоетина е 32 000–40 000 далтона. Белтъчният компонент на молекулата съставлява около 58% от молекулното тегло и се състои от 165 аминокиселини. Четирите въглехидратни вериги са свързани към протеина чрез три N-гликозидни връзки и една O-гликозидна връзка към протеина. Епоетин алфа, получен чрез рекомбинантна ДНК технология е гликозилиран и идентичен по аминокиселинната си последователност с еритропоетина, който се изолира от урината на пациенти с анемия.

Епоетин алфа притежава най-високата възможна чистота, която съвременните технологии позволяват. Конкретно, това означава, че не се установяват остатъци от клетъчната линия, използвана за производството му при концентрации на активното вещество, които се прилагат при човека.

Биологичната ефикасност на епоетин алфа е доказана *in vivo* при различни животински модели (нормални и анемични плъхове, полицитемични мишки). След прилагане на епоетин алфа се увеличават броят на еритроцитите, стойностите на хемоглобина, броят на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на ⁵⁹Fe.

Чрез *in vitro* методи (клетъчна култура от слезка на мишки) след инкубиране с епоетин алфа, се наблюдава повишаване на ³H-тимидиновата инкорпорация в еритроидните нуклеотиди на клетките от слезка.

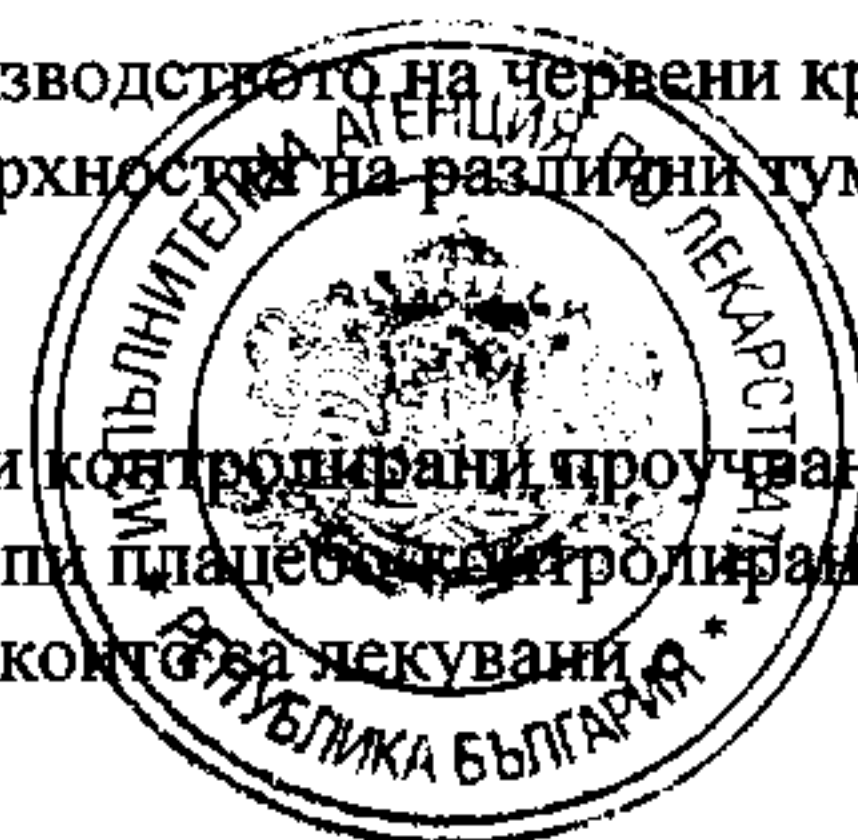
С помощта на клетъчни култури от човешки костно-мозъчни клетки се доказва, че епоетин алфа стимулира еритропоезата специфично и не повлиява левкопоезата. Не е установено цитотоксично действие на епоетин алфа върху костно-мозъчните клетки.

В три плацебо-контролирани проучвания са били включени 721 онкологично болни пациенти на химиотерапия без платина, като 389 пациенти са с хематологични малигнени образувания (221 с мултиплен миелом и 144 с не-Ходжкинов лимфом, както и 24 с други хематологични малигнени образувания) и 332 пациенти със солидни тумори (172 на млечната жлеза, 64 гинекологични, 23 белодробни, 22 на простатната жлеза, 21 на храносмилателната система и 30 на други органи и системи). В две големи отворени клинични проучвания са били включени 2697 онкологично болни пациенти на химиотерапия без платина, от които 1895 със солидни тумори (683 на млечна жлеза, 260 белодробни, 174 гинекологични, 300 на храносмилателната система, 478 други видове тумори) и 802 пациенти с хематологични малигнени тумори.

В проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, проведено при 375 пациенти с анемия с различни немиелоидни малигнени процеси на лечение с неплатинова химиотерапия се наблюдава сигнификантно намаление на свързаните с анемията последствия (напр. уморяемост, намалена енергия, намалена активност), измерени чрез следните инструменти и скали: Функционална оценка на лечението на анемията при онкологично болни пациенти (Functional Assessment of Cancer Therapy Anemia – FACT-An) обща скала, FACT-An скала за уморяемост и Онкологична линейна аналогова скала (Cancer Linear Analogue Scale – CLAS). Две други по-малки, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания показват сигнификантно повлияване на параметрите за качеството на живот, отразени чрез EORTC-QLQ скала или респективно CLAS скала.

Еритропоетин е растежен фактор, който основно стимулира производството на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да се намерят на повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и туморната прогресия са проучени в пет големи контролирани проучвания, с участието на общо 2833 пациенти, от които четири са двойно-сляпо плацебо-контролирани и едно е отворено проучване. При проучванията са включени пациенти, които са лекувани



химиотерапия (две проучвания) или групи пациенти, при които СЕС не се показани: анемия при пациенти с тумори, които не са на химиотерапия и пациенти с остри тумори на главата и на шията, лекувани с лъчетерапия. Таргетната хемоглобинова концентрация при двете проучвания е >13 g/dl; а в другите три проучвания е 12-14 g/dl. В отвореното проучване няма разлика в общата преживяемост между пациентите лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролната група. В четирите плацебо-контролирани проучвания съотношението на риск спрямо общата преживяемост варира между 1,25 и 1,47 в полза на контролната група. Тези проучвания показват устойчива, необяснима, статистически значима повишена смъртност при пациенти, които имат анемия свързана с различни видове тумори и които получават рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролната група. Резултатът от общата преживяемост в проучването не може да бъде задоволително обяснен с различната честота на тромбозите и свързаните усложнения между контролната група и приемащите рекомбинантен човешки еритропоетин.

Проведен е и системен преглед включващ над 9000 онкологични пациенти, участващи в 57 клинични проучвания. Мета-анализът от данните за общата преживяемост предоставят оценка на съотношението на риск от 1,08 в полза на контролната група (95% CI: 0.99, 1.18; 42 проучвания 8167 пациенти). Наблюдава се повишен относителен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 проучвания и 6769 пациенти) при пациенти лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин. Съществува повишен риск от тромбоемболични инциденти при онкологични пациенти лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и не може да се изключи отрицателно общо влияние върху преживяемостта. Не е ясно до каква степен тези резултати са свързани с приложението на рекомбинантен човешки еритропоетин на онкологични пациенти, лекувани с химиотерапия, за достигане на концентрация на хемоглобин по-малко от 13 g/dl, защото само няколко пациента с тези характеристики са включени в прегледаните данни.

5.2 Фармакокинетични свойства

Интравенозно приложение

Измервания на епоетин алфа след многократно интравенозно прилагане са показали време на полуживот от приблизително 4 часа при здрави доброволци и в известна степен малко удължено време на полуживот при пациенти с бъбречна недостатъчност, приблизително 5 часа. Време на полуживот приблизително 6 часа е докладвано при деца.

Подкожно приложение

След подкожно инжектиране серумните нива на епоетин алфа са значително по-ниски от нивата, постигнати след интравенозно инжектиране. Серумните нива се увеличават бавно и достигат максимални стойности между 12 и 18 часа след приложението. Максималните стойности са значително по-ниски от максималните нива, достигнати при интравенозно приложение (приблизително 1/20 от стойностите).

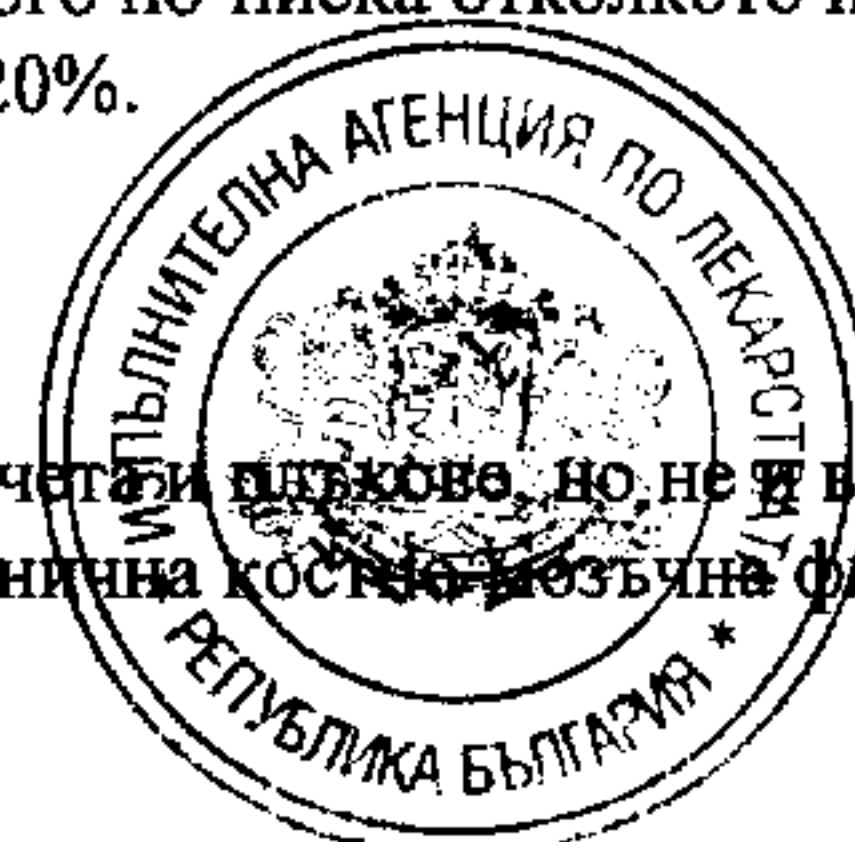
Не е наблюдавано натрупване: нивата остават същите, независимо дали се определят 24 часа след първата инжекция или 24 след последната инжекция.

Времето на полуживот при подкожно приложение се преценява трудно и се определя на около 24 часа.

Бионаличността на подкожно инжектирания епоетин алфа е много по-ниска отколкото при венозно приложение на лекарствения продукт: приблизително 20%.

5.3 Предклинични данни за безопасност

При някои предклинични токсикологични проучвания върху кучетата и плъкове, но не и върху маймуни, лечението с епоетин алфа е било свързано със субклинична костно-мезенхимна фиброза



Кратка характеристика на продукта - прилаган
Към РУ
Честота на костно-
Оборудване

(това е познато усложнение при хронична бъбречна недостатъчност при човека и може да бъде свързано с вторичен хиперпаратиреоидизъм или с неизвестни фактори. Честотата на костно-мозъчна фиброза не се е повишила при проучване на диализни пациенти, които са били лекувани с епоетин алфа в продължение на 3 години, в сравнение със съответстваща контролна група пациенти на хемодиализа, които не са били лекувани с епоетин алфа).

При проучвания върху животни епоетин алфа показва понижаване на телесното тегло на плода, забавяне на процеса на осификация и повишаване на феталната смъртност, когато е прилаган седмично в дози приблизително 20 пъти по-високи от препоръчителната седмична доза при хора. Тези изменения се интерпретират като вторични по отношение на намаляване наддаването на телесното тегло на майките.

Епоетин алфа не показва никакви изменения в бактериална клетъчна култура, както и в клетъчна култура от бозайници при тестове за мутагенност и при *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

Дълготрайни изследвания за канцерогенност не са провеждани. В литературата съществуват противоречиви съобщения относно вероятността еритропоетините да имат някаква роля при туморната пролиферация. Тези съобщения се основават на *in vitro* изследвания на човешки туморни проби като в клинична ситуация те нямат значимост.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Полисорбат 80
Глицин
Вода за инжекции
Натриев дихидрогенфосфат дихидрат
Динатриев фосфат дихидрат
Натриев хлорид

6.2 Несъвместимости

При липса на данни за съвместимост, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2° до 8°C). Тези температурни изисквания трябва да се спазват стриктно до момента на приложение. Да се съхранява в оригиналната опаковка с цел да се предпази от светлина. Да не се замразява или разклаща.

При амбулаторна употреба, пациентът може да извади ЕПРЕКС от хладилника и да го съхранява при температура не по-висока от 25°C еднократно, за не-повече от 3 дни.

6.5 Данни за опаковката

Опаковка с един флакон (стъкло тип I) от 1,0 ml (40 000 IU) инжекционен разтвор с гела (с тефлоново покритие).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа



ИЗДАНИЕ.....
Кратка характеристика на продукта - Приложение I
Към РУ.....
Одобрено:.....

Да не се прилага инфузионно или заедно с други лекарствени разтвори.

Този лекарствен продукт е предназначен само за еднократна употреба.

Преди употреба оставете спринцовката ЕПРЕКС да престои докато достигне стайна температура.
Това обикновено отнема 15-30 минути.

Този лекарствен продукт не трябва да се прилага и трябва да се изхвърли ако:

- е нарушена целостта на опаковката;
- течността е оцветена или се виждат частици, плуващи в нея;
- знаете или мислите, че продуктът може случайно да е бил замразяван;
- хладилникът, в който се съхранява е бил повреден.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:

Johnson & Johnson D.O.O.
Šmartinska cesta 53
1000 Ljubljana
Словения

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20020024

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешение: 08 януари 2002 г.
Дата на последно подновяване: 15 февруари 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

07/2008

