

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΙΔΙΟΣΚΕΥΑΣΜΑΤΟΣ

### 1.1 Εμπορική ονομασία φαρμακευτικού ιδιοσκευάσματος

EPREX 10000IU/1,0ml, ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένες σύριγγες

### 1.2 Διεθνής ονομασία

Epoetinum alfa

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

*Κάθε προγεμισμένη σύριγγα με 0,5ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 5000IU epoetinum alfa που αντιστοιχεί σε 42,0 μικρογραμμάρια.*

*Κάθε προγεμισμένη σύριγγα με 0,6ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 6000IU epoetinum alfa που αντιστοιχεί σε 50,4 μικρογραμμάρια.*

*Κάθε προγεμισμένη σύριγγα με 0,7ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 7000IU epoetinum alfa που αντιστοιχεί σε 58,8 μικρογραμμάρια.*

*Κάθε προγεμισμένη σύριγγα με 0,8ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 8000IU epoetinum alfa που αντιστοιχεί σε 67,2 μικρογραμμάρια.*

*Κάθε προγεμισμένη σύριγγα με 0,9ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 9000IU epoetinum alfa που αντιστοιχεί σε 75,6 μικρογραμμάρια.*

*Κάθε προγεμισμένη σύριγγα με 1,0ml ενέσιμου διαλύματος περιέχει 10000IU epoetinum alfa που αντιστοιχεί σε 84,0 μικρογραμμάρια.*

*Για τα έκδοχα βλέπε παράγραφο 6.1*

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

*Ενέσιμο διάλυμα*

## 4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Θεραπεία της αναιμίας η οποία σχετίζεται με τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια των παιδιατρικών και των ενηλίκων ασθενών οι οποίοι υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση καθώς και σε ενήλικους ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή διύλιση.
- Θεραπεία αναιμίας βαριάς μορφής, η οποία έχει νεφρική προέλευση και συνοδεύεται από κλινικά συμπτώματα και η οποία παρουσιάζεται σε ενήλικους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια οι οποίοι δεν υποβάλλονται ακόμα σε διύλιση.
- Θεραπεία της αναιμίας και μείωση των απαιτήσεων για μετάγγιση σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για συμπαγείς όγκους, κακόηθες λέμφωμα ή πολλαπλό μυέλωμα και βρίσκονται σε κίνδυνο μετάγγισης όπως αξιολογείται με βάση τη γενική τους κατάσταση (καρδιαγγειακή κατάσταση, προϋπάρχουσα αναιμία κατά την έναρξη της χημειοθεραπείας).
- Το Eprex είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί για να αυξήσει την απόδοση του αυτόλογου αίματος από ασθενείς που συμμετέχουν σε ένα πρόγραμμα αυτομετάγγισης. Η χρήση του σε αυτήν την ένδειξη θα πρέπει να σταθμίζεται σε σχέση με τον αναφερόμενο κίνδυνο θρομβοεμβολικών

επιπλοκών.

Η θεραπεία ενδείκνυται μόνο σε ασθενείς με αναιμία μέτριας βαρύτητας (Hb 10-13 g/dl, [6.2-8.1 mmol/l], χωρίς έλλειψη σιδήρου), αν οι τεχνικές αποταμίευσης αίματος είναι ανεπαρκείς ή ανύπαρκτες, και το μείζον προγραμματισμένο χειρουργείο απαιτεί μεγάλες ποσότητες αίματος (4 ή περισσότερες μονάδες αίματος στις γυναίκες ή 5 ή περισσότερες μονάδες στους άνδρες).

- Eprex μπορεί να χρησιμοποιηθεί πριν από μείζονα προγραμματισμένα ορθοπεδικά χειρουργεία, τα οποία παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά αναμενόμενων επιπλοκών κατά τη μετάγγιση, ώστε να μειώσει την έκθεση σε αλλογενικές μεταγγίσεις αίματος σε ενήλικους ασθενείς που δεν παρουσιάζουν έλλειψη σιδήρου. Η χρήση του θα πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς με αναιμία μέτριας βαρύτητας (π.χ. Hb 10-13 g/dl) οι οποίοι δε συμμετείχαν σε κάποιο πρόγραμμα αυτομετάγγισης και οι οποίοι αναμένεται να υποστούν μια απώλεια αίματος μέτριας βαρύτητας (900 ως 1800 ml). Στο προεγχειρητικό στάδιο θα πρέπει να χρησιμοποιούνται πάντα σωστές τεχνικές διαχείρισης του αίματος.

## 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

### Μέθοδος χορήγησης

Όπως και με κάθε άλλο ενέσιμο προϊόν, ελέγχεται η ύπαρξη σωματιδίων ή αλλαγή χρώματος στο διάλυμα.

- υποδόρια χορήγηση: γενικά δε θα πρέπει να υπερβαίνεται ο μέγιστος όγκος του 1ml σε μια ενιέμενη περιοχή. Στις περιπτώσεις που απαιτούνται μεγαλύτερες δόσεις, θα πρέπει να επιλέγονται περισσότερες από μια ενιέμενες περιοχές. Οι ενέσεις πραγματοποιούνται στα άκρα ή στην πρόσθια κοιλιακή χώρα.
- ενδοφλέβια χορήγηση: σε συνολικό χρόνο τουλάχιστον ενός με πέντε λεπτών ανάλογα με τη συνολική δόση. Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση, η ένεση θα πρέπει να πραγματοποιείται μετά τη συνεδρία, μέσα στον καθετήρα της fistula (αρτηριοφλεβική αναστόμωση), συνοδευόμενη από 10 ml ισοτονικού ορού ώστε να ξεπλυθεί ο καθετήρας και να διασφαλιστεί η επαρκής προώθηση του προϊόντος στην κυκλοφορία.

Στους ασθενείς που αντιδρούν στη θεραπεία με συμπτώματα που προσομοιάζουν αυτά της γρίπης, είναι προτιμότερη η βραδύτερη χορήγηση της ουσίας.

Δεν πρέπει να χορηγείται με τη μορφή ενδοφλέβιας έγχυσης ή αναμειγμένο με άλλα φάρμακα.

### Ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Η επιθυμητή συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης βρίσκεται ανάμεσα στα 10 και 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l), εκτός από τους παιδιατρικούς ασθενείς στους οποίους η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης θα πρέπει να κυμαίνεται ανάμεσα στα 9,5 και στα 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και κλινικά σημεία στεφανιαίας νόσου ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, η συγκέντρωση συντήρησης της αιμοσφαιρίνης δε θα πρέπει να υπερβαίνει το ανώτατο όριο της "συγκέντρωσης στόχο" της αιμοσφαιρίνης.

Τα επίπεδα του σιδήρου θα πρέπει να αξιολογούνται τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας και εφόσον κρίνεται απαραίτητο, θα πρέπει να χορηγείται συμπλήρωμα σιδήρου. Επιπλέον, πριν από τη χορήγηση της θεραπείας με Eprex, θα πρέπει να αποκλειστούν άλλες αιτίες αναιμίας όπως ένδεια βιταμίνης B<sub>12</sub> ή φυλλικού οξέος. Η μη ανταπόκριση στη θεραπεία με Eprex θα πρέπει να οδηγεί στην αναζήτηση των αιτιολογικών παραγόντων της αναιμίας. Οι παράγοντες αυτοί περιλαμβάνουν την ένδεια σιδήρου, φυλλικού οξέος ή Βιταμίνης B<sub>12</sub>, τη δηλητηρίαση με αργίλιο, την ταυτόχρονη λοίμωξη, τα τραυματικά επεισόδια και τις φλεγμονές, τη μικροσκοπική αιμορραγία, την αιμόλυση και την ίνωση του μυελού των οστών οιασδήποτε προέλευσης.

### Ενήλικοι ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση

Η υποδόρια οδός χορήγησης θα πρέπει να προτιμάται έναντι της ενδοφλέβιας χορήγησης.

Η θεραπεία χωρίζεται σε δύο στάδια:

- Φάση Διόρθωσης

50 IU/kg 3 φορές την εβδομάδα διαμέσου της υποδόριας ή της ενδοφλέβιας οδού.

Στις περιπτώσεις που είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης, αυτό θα πρέπει να πραγματοποιείται σταδιακά τουλάχιστον ανά τέσσερις εβδομάδες. Σε κάθε στάδιο η μείωση ή η αύξηση της δόσης θα πρέπει να είναι της τάξης των 25 IU/kg 3 φορές την εβδομάδα.

- Φάση Συντήρησης

Η προτεινόμενη συνολική εβδομαδιαία δόση είναι ανάμεσα στις 75 και 300 IU/kg.

Διαμέσου της υποδόριας οδού, η μέση δόση είναι 20 με 30% μικρότερη από την ενδοφλέβια δόση. Παρόλα αυτά, εάν η ανταπόκριση στην υποδόρια χορήγηση είναι μικρή και δε συμβαδίζει με την κατάσταση του ασθενούς, είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί προσωρινά η ενδοφλέβια οδός ώστε να διαπιστωθεί εάν η μειωμένη ανταπόκριση οφείλεται στην ανεπαρκή απορρόφηση του προϊόντος από τον ασθενή.

Τα διαθέσιμα κλινικά στοιχεία υποστηρίζουν την άποψη, ότι οι ασθενείς αυτοί στους οποίους η αρχική συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης είναι πολύ χαμηλή (<6 g/dl ή <3,75 mmol/l) είναι πιθανό να χρειαστούν υψηλότερες δόσεις συντήρησης από αυτούς στους οποίους η αρχική αναιμία είναι ηπιότερη (>8 g/dl ή >5 mmol/l).

Παιδιατρικοί ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση

Η θεραπεία διαιρείται σε δύο στάδια:

- Φάση Διόρθωσης

50 IU/kg 3 φορές την εβδομάδα διαμέσου της ενδοφλέβιας οδού. Στις περιπτώσεις που είναι απαραίτητη η ρύθμιση της δόσης, αυτό θα πρέπει να πραγματοποιείται σταδιακά μέχρι να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα, με μεταβολές της τάξης των 25 IU/kg 3 φορές την εβδομάδα ανά διαστήματα των τεσσάρων εβδομάδων τουλάχιστον.

- Φάση Συντήρησης

Γενικότερα, τα παιδιά μικρότερα των 30 kg απαιτούν υψηλότερες δόσεις συντήρησης από τα παιδιά που είναι μεγαλύτερα από 30 kg καθώς και από τους ενήλικους. Παραδείγματος χάρη, οι ακόλουθες δόσεις συντήρησης παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες μετά από 6 μήνες θεραπείας.

Βάρος (kg)	Δόση (IU/kg χορηγούμενη 3 φορές εβδομαδιαίως)	
	Μέση τιμή	Συνήθης δόση συντήρησης
<10	100	75-150
10-30	75	60-150
>30	33	30-100

Τα διαθέσιμα κλινικά στοιχεία υποστηρίζουν την άποψη, ότι οι ασθενείς αυτοί στους οποίους η αρχική συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης είναι πολύ χαμηλή (<6,8 g/dl ή <4,25 mmol/l) είναι πιθανό να χρειαστούν υψηλότερες δόσεις συντήρησης από αυτούς στους οποίους η αρχική συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης είναι υψηλότερη (>6,8 g/dl ή >4,25 mmol/l).

Ενήλικοι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια οι οποίοι δεν υποβάλλονται ακόμη σε αιμοκάθαρση:

Η υποδόρια οδός χορήγησης θα πρέπει να προτιμάται έναντι της ενδοφλέβιας χορήγησης.

Η θεραπεία χωρίζεται σε δύο στάδια:

- Φάση Διόρθωσης

Η αρχική δόση των 50 IU/kg 3 φορές την εβδομάδα, ακολουθείται, εφόσον αυτό κρίνεται απαραίτητο, από μια αύξηση της δόσης με μεταβολές της τάξης των 25 IU/kg (3 φορές την εβδομάδα) μέχρι να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα (αυτό θα πρέπει να πραγματοποιηθεί ανά διαστήματα των τεσσάρων εβδομάδων τουλάχιστον).

- Φάση Συντήρησης

Ρύθμιση της δόσης ώστε να διατηρηθούν στο επιθυμητό επίπεδο οι τιμές της αιμοσφαιρίνης: Hb ανάμεσα σε 10 και 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) (δόση συντήρησης ανάμεσα στις 17 και 33 IU/kg 3 φορές την εβδομάδα).

Η μέγιστη δόση δε θα πρέπει να ξεπερνά τις 200 IU/kg 3 φορές την εβδομάδα.

Ενήλικοι ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή διύλιση

Η θεραπεία διαιρείται σε δύο στάδια:

- Φάση Διόρθωσης

Αρχική δόση των 50 IU/kg υποδορίως 2 φορές την εβδομάδα.

- Φάση Συντήρησης

Ρύθμιση της δόσης ώστε να διατηρηθούν στο επιθυμητό επίπεδο οι τιμές της αιμοσφαιρίνης: Hb ανάμεσα σε 10 και 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) (δόση συντήρησης ανάμεσα στις 25 και 50 IU/kg 2 φορές την εβδομάδα σε δύο ισόποσες υποδόριες ενέσεις).

Ενήλικοι Καρκινοπαθείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με χημειοθεραπευτικά σχήματα

Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η υποδόρια οδός χορήγησης.

Η θεραπεία με Epoetinum alfa θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με αναιμία (π.χ., Hb  $\leq$ 10,5 g/dl [6,5 mmol/l]).

Η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης που στοχεύουμε είναι περίπου 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Η αρχική δόση είναι 150 IU/kg και χορηγείται υποδορίως 3 φορές την εβδομάδα. Στις περιπτώσεις που η αιμοσφαιρίνη αυξηθεί τουλάχιστον κατά 1 g/dl (0,62 mmol/l) ή ο αριθμός των δικτυοκυττάρων αυξηθεί κατά  $\geq$ 40.000 κύτταρα/ $\mu$ l πάνω από το σημείο αναφοράς μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, η δόση θα πρέπει να παραμείνει στις 150 IU/kg. Στην περίπτωση που η αύξηση της αιμοσφαιρίνης είναι  $<$  1 g/dl ( $<$  0,62 mmol/l) και ο αριθμός των δικτυοκυττάρων αυξηθεί κατά  $<$  40.000 κύτταρα/ $\mu$ l πάνω από την τιμή αναφοράς, η δόση θα πρέπει να αυξηθεί σε 300 IU/kg. Στην περίπτωση που μετά από 4 επιπλέον εβδομάδες θεραπείας με 300 IU/kg, η αιμοσφαιρίνη έχει αυξηθεί κατά  $\geq$ 1 g/dl ( $\geq$ 0,62 mmol/l) ή ο αριθμός των δικτυοκυττάρων έχει αυξηθεί κατά  $\geq$ 40.000 κύτταρα/ $\mu$ l, ή δόση θα πρέπει να παραμείνει στις 300 IU/kg. Εντούτοις, εάν η αύξηση της αιμοσφαιρίνης είναι  $<$  1g/dl ( $<$ 0,62 mmol/l) και η αύξηση του αριθμού των δικτυοκυττάρων είναι  $<$  40.000 κυττάρων/ $\mu$ l πάνω από την τιμή αναφοράς, η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί καθώς δεν υπάρχει ανταπόκριση. Το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα παρουσιάζεται στο ακόλουθο διάγραμμα:

150 IU/kg 3 φορές/ εβδ.	4 εβδ	Δικτυοκυττάρων ≥ 40.000/μl ή Hb ≥ 1 g/dl	Δικτυοκυττάρων ≥ 40.000/μl ή Hb ≥ 1 g/dl	Στόχος Hb (Περίπου 12 g/dl)
		Δικτυοκ. < 40.000/μl και Hb < 1g/dl	300 4 εβδ IU/kg . 3 φορές/εβδ.	Διακοπή της Θεραπείας
			Δικτυοκυττάρων < 40.000/μl και Hb < 1 g/dl	

### Ρύθμιση της Δόσης

Η ταχύτητα αύξησης της αιμοσφαιρίνης με ρυθμό μεγαλύτερο από 2 g/dl (1,25 mmol/l) ανά μήνα ή επίπεδα αιμοσφαιρίνης > 14 g/dl (>8,7 mmol/l) θα πρέπει να αποφεύγεται. Στην περίπτωση που η αιμοσφαιρίνη αυξάνει με ρυθμό μεγαλύτερο από 2 g/dl (1,25 mmol/l) ανά μήνα, μειώνεται η δόση του Epoetinum alfa κατά 25-50% περίπου, ανάλογα με τον ρυθμό αύξησης της αιμοσφαιρίνης. Στην περίπτωση που η αιμοσφαιρίνη υπερβεί τα 14 g/dl (8,7 mmol/l), διακόπτεται η θεραπεία μέχρι να πέσει κάτω από τα 12 g/dl (7,5 mmol/l) και στη συνέχεια επαναχορηγείται το Epoetinum alfa σε δόση 25% μικρότερη από την προηγούμενη.

Η θεραπεία με Epoetinum alfa θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι ένα μήνα μετά από το τέλος της χημειοθεραπείας.

### Ενήλικοι χειρουργικοί ασθενείς που συμμετέχουν σε πρόγραμμα αυτομετάγγισης:

Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η ενδοφλέβια οδός χορήγησης. Κατά την περίοδο δωρεάς αίματος, το Epoetinum alfa θα πρέπει να χορηγείται μετά από την ολοκλήρωση της διαδικασίας δωρεάς αίματος. Οι ασθενείς με αναιμία μέτριας βαρύτητας (αιματοκρίτης από 33 ως 39%) οι οποίοι απαιτούν προκατάθεση ≥4 μονάδων αίματος, θα πρέπει να λαμβάνουν Epoetinum alfa σε δόση των 600 IU/kg, 2 φορές την εβδομάδα για 3 εβδομάδες πριν από το χειρουργείο. Χάρη σε αυτό το σχήμα, κατέστη δυνατό να λάβουμε ≥4 μονάδες αίματος από το 81% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με Epoetinum alfa σε σύγκριση με το 37% των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με εικονικό φάρμακο. Η θεραπεία με Epoetinum alfa μείωσε τον κίνδυνο έκθεσης σε ομόλογο αίμα κατά 50% σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν ελάμβαναν Epoetinum alfa.

Όλοι οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται με Epoetinum alfa θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκείς ποσότητες σιδήρου (π.χ. 200 mg στοιχειακού σιδήρου ημερησίως από το στόμα) καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με Epoetinum alfa. Η χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου θα πρέπει να ξεκινήσει το συντομότερο δυνατό, ακόμα και αρκετές εβδομάδες πριν από την έναρξη της αυτομετάγγισης, ώστε να δημιουργηθούν υψηλά αποθέματα σιδήρου πριν από την έναρξη της θεραπείας με Epoetinum alfa.

### Ενήλικοι ασθενείς οι οποίοι έχουν προγραμματιστεί για ορθοπεδικό χειρουργείο

Θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί η υποδόρια οδός χορήγησης.

Το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα είναι 600 IU/kg Epoetinum alfa, χορηγούμενο εβδομαδιαίως για τρεις εβδομάδες (ημέρες -21, -14, -7) πριν από το χειρουργείο καθώς και την ημέρα της επέμβασης. Στις περιπτώσεις όπου υπάρχει ανάγκη, ιατρικής φύσης, να συντομευθεί ο χρόνος που προηγείται του χειρουργείου σε λιγότερο από τρεις εβδομάδες, θα πρέπει να χορηγούνται 300 IU/kg Epoetinum alfa ημερησίως για δέκα συνεχόμενες ημέρες πριν από το χειρουργείο, την ημέρα της επέμβασης καθώς και για τέσσερις ημέρες μετά από αυτό. Κατά την προεγχειρητική περίοδο, εάν κατά τη διάρκεια αιματολογικών εξετάσεων διαπιστωθεί ότι τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης φτάνουν τα 15 g/dl ή παραπάνω, τότε θα πρέπει να σταματήσει η θεραπεία του Epoetinum alfa και να μη χορηγηθούν

περαιτέρω δόσεις.

Θα πρέπει να υπάρξει μέριμνα ώστε να διασφαλιστεί ότι, κατά την ολοκλήρωση της θεραπείας οι ασθενείς δε θα παρουσιάζουν έλλειψη σιδήρου.

Όλοι οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται με Eroetinum alfa θα πρέπει να λαμβάνουν συμπλήρωμα σιδήρου (π.χ. 200 mg στοιχειακού σιδήρου ημερησίως από το στόμα) καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με Eroetinum alfa. Εάν είναι δυνατό, η χορήγηση συμπληρωμάτων σιδήρου θα πρέπει να αρχίσει πριν από τη θεραπεία με Eroetinum alfa, ώστε να δημιουργηθούν αποθέματα σιδήρου.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Μη ελεγχόμενη αρτηριακή υπέρταση.

Στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται με Eroetinum alfa θα πρέπει να τηρούνται όλες οι αντενδείξεις που σχετίζονται με τα προγράμματα αυτομετάγγισης.

Γνωστή υπερευαισθησία σε κάποιο από τα συστατικά του προϊόντος.

Η χρήση του Eroetinum alfa αντενδείκνυται σε ασθενείς που είναι προγραμματισμένοι για μείζονα ορθοπεδικά χειρουργεία αλλά δε συμμετέχουν σε κάποιο πρόγραμμα αυτομετάγγισης ενώ ταυτόχρονα υποφέρουν από κάποια σοβαρή περιφερειακή αγγειακή, καρωτιδική, αγγειακή εγκεφαλική ή στεφανιαία νόσο. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν και οι ασθενείς που είχαν πρόσφατα κάποιο έμφραγμα του μυοκαρδίου ή κάποιο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Ασθενείς οι οποίοι για οποιονδήποτε λόγο δεν μπορούν να λάβουν επαρκή προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή.

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και ειδικές προφυλάξεις για την χρήση του προϊόντος**

Στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, ο ρυθμός αύξησης της αιμοσφαιρίνης, θα πρέπει να είναι περίπου 1g/dl (0,62 mmol/l) ανά μήνα και να μη ξεπερνά τα 2 g/dl (1,25 mmol/l) ανά μήνα, ούτως ώστε να ελαχιστοποιούνται οι κίνδυνοι της αύξησης της υπέρτασης.

Η αρτηριακή πίεση όλων των ασθενών που λαμβάνουν Eroetinum alfa, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και να λαμβάνονται όλα τα μέτρα για τη ρύθμισή της. Στις περιπτώσεις της μη αντιμετωπιζόμενης, της ανεπαρκώς αντιμετωπιζόμενης ή της μη ελεγχόμενης υπέρτασης, το Eroetinum alfa θα πρέπει να χρησιμοποιείται με πολύ προσοχή. Είναι πιθανό να απαιτείται έναρξη ή αύξηση της αντιϋπερτασικής αγωγής.

Στις περιπτώσεις που δεν είναι δυνατή η ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, θα πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία με Eroetinum alfa.

Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια καθώς και οι καρκινοπαθείς που λαμβάνουν Eroetinum alfa, θα πρέπει να ελέγχουν σε τακτά χρονικά διαστήματα τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης τους, μέχρι αυτά να σταθεροποιηθούν. Από τη στιγμή που τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης σταθεροποιηθούν ο έλεγχος μπορεί να γίνεται ανά αραιότερα διαστήματα.

Το Eroetinum alfa θα πρέπει να χρησιμοποιείται επίσης με προσοχή στις περιπτώσεις που οι ασθενείς πάσχουν από επιληψία ή από χρόνια ηπατική ανεπάρκεια.

Σε μεμονωμένες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί και υπερκαλιαιμία. Στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η διόρθωση της αναιμίας είναι δυνατό να προκαλέσει αυξημένη όρεξη και πρόσληψη καλίου και πρωτεΐνης. Είναι πιθανό, οι οδηγίες της διύλισης να απαιτούν περιοδική ρύθμιση, ώστε τα επίπεδα της ουρίας, της κρεατινίνης και του καλίου, να διατηρούνται στα επιθυμητά επίπεδα. Οι ηλεκτρολύτες του ορού θα πρέπει να παρακολουθούνται στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Στην περίπτωση που ανιχνευθούν αυξημένα (ή αυξανόμενα) επίπεδα καλίου στον ορό, τότε θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η περίπτωση διακοπής της χορήγησης του Eroetinum alfa μέχρι να διορθωθεί η υπερκαλιαιμία.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Epoetinum alfa, είναι δυνατό να παρατηρηθεί μια μέτρια δοσοεξαρτώμενη αύξηση στον αριθμό των αιμοπεταλίων, η οποία να παραμένει μέσα στα φυσιολογικά όρια. Η αύξηση αυτή ομαλοποιείται κατά την πορεία της συνεχιζόμενης θεραπείας. Κατά τις 8 πρώτες εβδομάδες της θεραπείας, συνιστάται ο τακτικός έλεγχος του αριθμού των αιμοπεταλίων.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Epoetinum alfa, απαιτείται συχνά η αύξηση της δόσης της ηπαρίνης που χορηγείται κατά την αιμοκάθαρση, εξαιτίας του αυξημένου όγκου συμπυκνωμένων ερυθρών. Στην περίπτωση που ο ηπαρινισμός δεν είναι επαρκής, είναι πιθανή η απόφραξη του συστήματος διύλισης.

Σύμφωνα με τα μέχρι στιγμής δεδομένα, η διόρθωση της αναιμίας με Epoetinum alfa, σε ενήλικους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια οι οποίοι όμως δεν υποβάλλονται ακόμη σε αιμοκάθαρση, δεν προκαλεί την εξέλιξη της νεφρικής ανεπάρκειας.

Όλα τα άλλα αίτια της αναιμίας (έλλειψη σιδήρου, αιμόλυση, απώλεια αίματος, έλλειψη βιταμίνης B12 ή φυλλικού οξέος) θα πρέπει να ληφθούν υπόψη και να γίνει η κατάλληλη αγωγή πριν την έναρξη της θεραπείας με Epoetinum alfa. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι τιμές φερριτίνης στον ορό πέφτουν ταυτόχρονα με την αύξηση του όγκου συμπυκνωμένων ερυθρών.

Για να διασφαλιστεί η βέλτιστη ανταπόκριση στο Epoetinum alfa θα πρέπει να εξασφαλιστούν επαρκείς αποθήκες σιδήρου:

- συνιστάται η από του στόματος επιπρόσθετη χορήγηση σιδήρου π.χ. 200 – 300 mg /ημέρα (100-200 mg/ημέρα σε παιδιατρικούς ασθενείς) σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια των οποίων τα επίπεδα φερριτίνης στον ορό είναι κάτω από 100 mg/ml.
- συνιστάται η υποκατάσταση σιδήρου με χορήγηση 200 – 300 mg/ημέρα σε όλους τους καρκινοπαθείς των οποίων ο κορεσμός της τρανσφερίνης είναι κάτω από το 20%.

Όλοι αυτοί οι πρόσθετοι παράγοντες της αναιμίας θα πρέπει να μελετηθούν προσεκτικά όταν αποφασίζεται ο διπλασιασμός της δόσης του Epoetinum alfa σε ασθενείς με καρκίνο.

Κατά την αξιολόγηση της καταλληλότητας της θεραπείας με Epoetinum alfa (ασθενής σε κίνδυνο μετάγγισης) σε καρκινοπαθείς που λαμβάνουν χημειοθεραπευτικά σχήματα, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη μια καθυστέρηση 2-3 εβδομάδων μεταξύ της χορήγησης της ερυθροποιητίνης και της εμφάνισης των ερυθροκυττάρων που επάγονται από την ερυθροποιητίνη.

Στην περίπτωση που σε καρκινοπαθείς που λαμβάνουν χημειοθεραπευτικά σχήματα ο ρυθμός αύξησης της αιμοσφαιρίνης υπερβεί τα 2 g/dl ανά μήνα ή το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης υπερβεί τα 14 g/dl, θα πρέπει να γίνει προσεκτική ρύθμιση της δόσης, όπως περιγράφεται στην παράγραφο 4.2, έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος των πιθανών θρομβωτικών επεισοδίων (βλέπε παράγραφο 4.2 Ρύθμιση της δόσης)

Θα πρέπει να τηρούνται όλες οι ειδικές προειδοποιήσεις και οι ειδικές προφυλάξεις που σχετίζονται με τα προγράμματα αυτομετάγγισης, ειδικά η τακτική υποκατάσταση όγκου.

Στους ασθενείς που είναι προγραμματισμένοι για μείζονα ορθοπεδικά χειρουργεία, το αίτιο της αναιμίας θα πρέπει, αν είναι δυνατό, να εντοπίζεται και να αντιμετωπίζεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με Epoetinum alfa.

Τα θρομβωτικά επεισόδια αποτελούν ένα παράγοντα κινδύνου σε αυτό τον πληθυσμό και η πιθανότητα αυτή θα πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη σε σχέση με τα οφέλη που προκύπτουν από τη θεραπεία σε αυτό τον πληθυσμό των ασθενών.

Οι ασθενείς που είναι προγραμματισμένοι για μείζονα ορθοπεδικά χειρουργεία θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή, καθώς είναι πιθανό, στους ασθενείς αυτούς, να παρουσιαστούν θρομβωτικά και αγγειακά επεισόδια, ειδικά στις περιπτώσεις όπου υποβόσκει κάποια καρδιαγγειακή νόσος. Επιπλέον, θα πρέπει να λαμβάνονται ειδικές προφυλάξεις στους ασθενείς που έχουν προδιάθεση για να αναπτύξουν εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδα. Τέλος, στους ασθενείς με τιμή αναφοράς της αιμοσφαιρίνης > 13 g/dl, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα να συνδυαστεί η θεραπεία με Epoetinum alfa με αυξημένο κίνδυνο μετεγχειρητικών θρομβωτικών/

αγγειακών επεισοδίων. Επομένως δε θα πρέπει να εφαρμόζεται σε ασθενείς με τιμή αναφοράς της αιμοσφαιρίνης > 13 g/dl.

Στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και κλινικά σημεία στεφανιαίας νόσου ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, η συγκέντρωση συντήρησης της αιμοσφαιρίνης δε θα πρέπει να υπερβαίνει το ανώτατο όριο της "συγκέντρωσης στόχο" της αιμοσφαιρίνης όπως σημειώνεται και στην παράγραφο 4.2 Δοσολογία και Τρόπος Χορήγησης.

#### Δυναμικό αυξητικού παράγοντα

Το Epoetinum alfa είναι ένας αυξητικός παράγοντας ο οποίος ενεργοποιεί κυρίως την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων. Παρόλα αυτά, δεν είναι δυνατό να αποκλεισθεί η πιθανότητα το Epoetinum alfa να δρα σαν αυξητικός παράγοντας για κάποιο είδος όγκου, ιδιαίτερα των μυελικών δυσκρασιών.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλα είδη αλληλεπιδράσεων**

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η θεραπεία με Epoetinum alfa, επηρεάζει το μεταβολισμό άλλων φαρμάκων. Εντούτοις, καθώς η κυκλοσπορίνη δεσμεύεται από τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι δυνατή η αλληλεπίδραση των φαρμάκων. Εάν το Epoetinum alfa χορηγηθεί ταυτόχρονα με κυκλοσπορίνη, θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο αίμα καθώς και να ρυθμιστεί η δόση της παράλληλα με την αύξηση του αιματοκρίτη.

Δεν υπάρχουν ενδείξεις για αλληλεπίδραση ανάμεσα στο Epoetinum alfa και τους G-CSF (G-αποικιοδιεγερτικός παράγοντας) ή GM-CSF (GM-αποικιοδιεγερτικός παράγοντας) σε σχέση με την *in vitro* αιματολογική διαφοροποίηση ή πολλαπλασιασμό των δειγμάτων της βιοψίας του όγκου.

#### **4.6 Κύηση και γαλουχία**

Σε μελέτες σε ζώα, έχει διαπιστωθεί ότι το Epoetinum alfa μειώνει το σωματικό βάρος του εμβρύου, καθυστερεί την οστεοποίηση και αυξάνει την εμβρυϊκή θνησιμότητα στις περιπτώσεις που χορηγείται εβδομαδιαίως και σε δόσεις περίπου 20 φορές μεγαλύτερες από την προτεινόμενη εβδομαδιαία δόση. Οι αλλαγές αυτές θεωρείται ότι προέρχονται από τη μειωμένη πρόσληψη βάρους της μητέρας. Δεν υπάρχουν επαρκείς και σωστά ελεγχόμενες μελέτες σε εγκύους. Επομένως:

- Στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, το Epoetinum alfa θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο στις περιπτώσεις που τα πιθανά οφέλη υπερσκελίζουν τους πιθανούς κινδύνους προς το έμβρυο.
- Στις εγκύους ή θηλάζουσες χειρουργικές ασθενείς που συμμετέχουν σε κάποιο πρόγραμμα αυτομετάγγισης, δε συνιστάται η χρήση του Epoetinum alfa.

#### **4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και στην χρήση μηχανημάτων**

Καμία.

#### **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

- Γενικές

Σε συνδυασμό με το Epoetinum alfa έχουν περιγραφεί μη ειδικά δερματικά εξανθήματα.

Συμπτώματα που προσομοιάζουν της γρίπης όπως κεφαλαλγίες, πόνοι στις αρθρώσεις, ζάλη και κακουχία είναι δυνατό να εμφανιστούν ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας.

Έχει παρατηρηθεί θρομβοκυττάρωση αλλά η εμφάνισή της είναι πάρα πολύ σπάνια. Ανατρέξτε στην παράγραφο 4.4 Ειδικές Προειδοποιήσεις.

- Ενήλικοι και Παιδιατρικοί Ασθενείς που υποβάλλονται σε Αιμοκάθαρση, Ενήλικοι Ασθενείς που υποβάλλονται σε Περιτοναϊκή Διύλιση και Ενήλικοι Ασθενείς με Χρόνια Νεφρική Ανεπάρκεια οι οποίοι δεν Υποβάλλονται Ακόμη σε Αιμοκάθαρση.

Η πιο συνηθισμένη ανεπιθύμητη ενέργεια κατά τη θεραπεία με Epoetinum alfa είναι μια δοσοξαρτώμενη αύξηση στην αρτηριακή πίεση ή η επιδείνωση της προϋπάρχουσας υπέρτασης. Οι αυξήσεις αυτές της αρτηριακής πίεσης είναι δυνατό να αντιμετωπισθούν με φάρμακα. Επιπλέον,



συνιστάται η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης, ειδικά κατά την έναρξη της θεραπείας. Οι ακόλουθες αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί σε μεμονωμένους ασθενείς με φυσιολογική ή χαμηλή αρτηριακή πίεση: υπερτασική κρίση με συμπτώματα που προσομοιάζουν εγκεφαλοπάθεια (π.χ. κεφαλαλγίες και συγχυτικά επεισόδια) και γενικευμένους τονικοκλονικούς σπασμούς που απαιτούν την άμεση φροντίδα ενός γιατρού και την παροχή εντατικής ιατρικής φροντίδας. Σαν πιθανό προειδοποιητικό σημείο, θα πρέπει να δοθεί ιδιαίτερη προσοχή στις αιφνίδιες κεφαλαλγίες που προσομοιάζουν ημικρανίες.

Είναι δυνατό να παρατηρηθεί θρόμβωση των αναστομώνσεων, ειδικά στους ασθενείς που παρουσιάζουν υπόταση ή στους ασθενείς στους οποίους η αρτηριοφλεβική φίστουλα (αρτηριοφλεβική αναστόμωση) παρουσιάζει επιπλοκές (π.χ. στένωση, ανευρύσματα κ.λ.π.). Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται η έγκαιρη επιθεώρηση των αναστομώνσεων και η προφύλαξη με αντιπηκτικά, όπως με την χορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος.

- Ενήλικοι αναιμικοί καρκινοπαθείς οι οποίοι λαμβάνουν χημειοθεραπευτικά σχήματα.

Στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται με Epoetinum alfa, μπορεί να παρουσιαστεί υπέρταση. Συνεπώς, η αιμοσφαιρίνη και η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά.

- Χειρουργικοί ασθενείς που συμμετέχουν σε προγράμματα αυτομετάγγισης.

Ανεξάρτητα από την θεραπεία με Epoetinum alfa, μετά από διαδοχικές αφαιμάξεις, είναι δυνατό να παρουσιαστούν σε χειρουργικούς ασθενείς με υποκείμενη καρδιοαγγειακή νόσο θρομβωτικά και αγγειακά επεισόδια. Για το λόγο αυτό, στους ασθενείς αυτούς θα πρέπει να πραγματοποιείται τακτική υποκατάσταση όγκου.

- Ασθενείς προγραμματισμένοι για μείζονα ορθοπεδικά χειρουργεία

Παρά το γεγονός ότι η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη, έχει παρατηρηθεί ότι στους ασθενείς που είναι προγραμματισμένοι για μείζονα ορθοπεδικά χειρουργεία, και έχουν τιμές αναφοράς της αιμοσφαιρίνης ανάμεσα σε 10 και 13 g/dl, η συχνότητα εμφάνισης θρομβωτικών /αγγειακών επεισοδίων (τα περισσότερα από τα οποία ήταν εν τω βάθει θρομβοφλεβίτιδες) στο συνολικό πληθυσμό των ασθενών που συμμετείχαν στις κλινικές μελέτες ήταν παραπλήσια σε όλες τις ομάδες, τόσο ανάμεσα στις ομάδες που ελάμβαναν διάφορες δοσολογίες του Epoetinum alfa όσο και ανάμεσα στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο.

Επιπλέον, στους ασθενείς με τιμή αναφοράς της αιμοσφαιρίνης >13 g/dl, δεν είναι δυνατό να αποκλειστεί η πιθανότητα να σχετίζεται η θεραπεία με Epoetinum alfa με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μετεγχειρητικών θρομβωτικών/ αγγειακών επεισοδίων.

#### **4.9 Υπερδοσολογία**

Το θεραπευτικό φάσμα του Epoetinum alfa είναι πολύ ευρύ. Η υπερδοσολογία με Epoetinum alfa είναι δυνατό να προκαλέσει φαινόμενα τα οποία είναι προέκταση της φαρμακολογικής δράσης της ορμόνης. Στην περίπτωση που παρατηρηθούν εξαιρετικά υψηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης, τότε μπορούμε να πραγματοποιήσουμε αφαιμάξη. Επίσης θα πρέπει να παρέχεται επιπλέον συμπτωματική υποστήριξη, ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενή.

## 5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Ταξινόμηση κατά ATC: B03XA01

### 5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η ερυθροποιητίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη η οποία διεγείρει, με τη μορφή του διεγερτικού παράγοντα της μίτωσης, και της διαφοροποιητικής ορμόνης, το σχηματισμό ερυθροκυττάρων από πρόδρομα κύτταρα που προέρχονται από τον πληθυσμό των αρχέγονων κυττάρων.

Το φαινομενικό μοριακό βάρος της ερυθροποιητίνης είναι ανάμεσα στα 32.000 και 40.000 dalton. Το πρωτεϊνικό τμήμα του μορίου αποτελεί περίπου το 58% του συνόλου και αποτελείται από 165 αμινοξέα. Οι τέσσερις υδατανθρακικές αλυσίδες ενώνονται με την πρωτεΐνη με τρεις N-γλυκοσιδικούς δεσμούς και έναν O-γλυκοσιδικό δεσμό. Το Epoetinum alfa που είναι γλυκοζυλιωμένο και δημιουργήθηκε χάρη στη γενετική τεχνολογία, είναι πανομοιότυπο στη σύνθεση ως προς τα αμινοξέα και τους υδρογονάνθρακες, με την ενδογενή ανθρώπινη ερυθροποιητίνη η οποία έχει απομονωθεί από τα ούρα αναιμικών ασθενών.

Το Epoetinum alfa έχει την μεγαλύτερη δυνατή καθαρότητα σύμφωνα με την τελευταία τεχνολογία. Συγκεκριμένα, στις συγκεντρώσεις του ενεργού συστατικού της δεν ανιχνεύεται κάποιο κατάλοιπο της κυτταρικής σειράς που χρησιμοποιήθηκε για την παραγωγή της.

Η βιολογική αποτελεσματικότητα του Epoetinum alfa έχει αποδειχθεί σε διάφορα in vivo ζωικά μοντέλα (φυσιολογικά και αναιμικά ποντίκια, ποντίκια με πολυκυτταραιμία). Μετά από τη χορήγηση του Epoetinum alfa αυξάνει ο αριθμός των ερυθροκυττάρων, οι τιμές της αιμοσφαιρίνης και ο αριθμός των δικτυοκυττάρων καθώς και ο ρυθμός ενσωμάτωσης του <sup>59</sup>Fe.

Μετά από την επώαση με Epoetinum alfa έχει παρατηρηθεί in vitro αυξημένη ενσωμάτωση <sup>3</sup>H-θυμιδίνης στα ερυθροειδή εμπύρνα κύτταρα του σπληνός (καλλιέργεια κυττάρων από σπλήνα ποντικού).

Με τη βοήθεια καλλιιεργειών των κυττάρων του ανθρώπινου μυελού των οστών είναι δυνατό να αποδειχτεί ότι το Epoetinum alfa διεγείρει συγκεκριμένα τον ερυθροποιητικό μηχανισμό και δεν επηρεάζει την παραγωγή των λευκών αιμοσφαιρίων. Δεν παρατηρήθηκαν κυτταροτοξικές επιδράσεις του Epoetinum alfa στα κύτταρα του μυελού των οστών. Πολύ λίγοι ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια ανέπτυξαν αντισώματα εναντίον της ερυθροποιητίνης.

Σε τρεις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες συμπεριλήφθησαν 721 καρκινοπαθείς που ελάμβαναν χημειοθεραπευτικά σχήματα χωρίς πλατίνα, 389 ασθενείς με κακοήθειες του αίματος (συμπεριλαμβανομένων 221 περιστατικών με πολλαπλό μυέλωμα και 144 περιστατικών με non-Hodgkin λέμφωμα) και 332 ασθενείς με συμπαγείς όγκους (172 μαστού, 64 γυναικολογικούς, 23 πνεύμονα, 22 προστάτη, 21 γαστρεντερικούς και 30 άλλοι τύποι καρκίνου).

Σε δύο μεγάλες ανοιχτές μελέτες συμπεριλήφθησαν 2697 καρκινοπαθείς που ελάμβαναν χημειοθεραπευτικά σχήματα χωρίς πλατίνα, 1895 ασθενείς με συμπαγείς όγκους (683 μαστού, 260 πνεύμονα, 174 γυναικολογικούς, 300 γαστρεντερικούς και 478 άλλοι τύποι καρκίνου) και 802 με κακοήθειες του αίματος.

Σε μία προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη που διενεργήθηκε σε 375 αναιμικούς ασθενείς με ποικίλες μη-μυελοειδείς κακοήθειες που ελάμβαναν χημειοθεραπευτικά σχήματα χωρίς πλατίνα υπήρξε μια σημαντική μείωση των συνεπειών που σχετίζονται με την αναιμία (π.χ. κόπωση, μειωμένη ενέργεια και μείωση των δραστηριοτήτων) όπως μετρήθηκε με τις ακόλουθες μεθόδους και κλίμακες: Λειτουργική Αξιολόγηση της Θεραπείας με Καρκίνο – Αναιμία (Functional Assessment of Cancer-Anemia: FACT-An) γενική κλίμακα, FACT-An κλίμακα κοπώσεως και Γραμμική Αναλογική Κλίμακα του Καρκίνου (Cancer Linear Analogue Scale: CLAS). Δύο ακόμα μικρότερες, τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες απέτυχαν να παρουσιάσουν σημαντική βελτίωση των παραμέτρων της ποιότητας ζωής στις κλίμακες EORTC-QLQ-C30 ή CLAS, αντίστοιχα.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

- Ε.Φ. οδός

Οι μετρήσεις του Eroetinum alfa μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση πολλών δόσεων αποκάλυψε ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής του προϊόντος ήταν περίπου 4 ώρες στους υγιείς εθελοντές και λίγο μεγαλύτερη στους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, δηλαδή περίπου στις 5 ώρες. Στα παιδιά έχει αναφερθεί χρόνος ημίσειας ζωής που πλησιάζει τις 6 ώρες.

- Υ.Δ. οδός

Μετά από την υποδόρια ένεση, τα επίπεδα του Eroetinum alfa στον ορό είναι πολύ μικρότερα από αυτά που επιτυγχάνονται μετά από την ε.φ. χορήγηση. Τα επίπεδα αυξάνουν σταδιακά και φτάνουν στο μέγιστο επίπεδό τους 12 με 18 ώρες μετά από τη δόση. Το μέγιστο επίπεδο είναι πάντα χαμηλότερο από το αντίστοιχο μέγιστο επίπεδο που επιτυγχάνεται με την ε.φ. οδό (περίπου 1/20 της τιμής).

Δεν υπάρχει συσσώρευση: τα επίπεδα παραμένουν τα ίδια, είτε αυτά προσδιορίζονται 24 ώρες μετά από την πρώτη ένεση είτε 24 ώρες μετά από την τελευταία.

Ο χρόνος ημίσειας ζωής της υποδόριας οδού είναι δύσκολο να υπολογιστεί και εκτιμάται γύρω στις 24 ώρες.

Η βιοδιαθεσιμότητα του υποδορίως ενέσιμου Eroetinum alfa είναι πολύ μικρότερη από αυτή του ενδοφλέβιου φαρμάκου, περίπου 20%.

## 5.3 Προκλινικά Στοιχεία Ασφαλείας

### Χρόνια τοξικότητα

Σε ορισμένες προκλινικές τοξικολογικές μελέτες σε σκυλιά και ποντικούς, αλλά όχι σε πιθήκους, η θεραπεία με Eroetinum alfa συσχετίστηκε με υποκλινική ίνωση του μυελού των οστών.

(Η ίνωση του μυελού των οστών είναι μια γνωστή επιπλοκή της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας στους ανθρώπους και μπορεί να οφείλεται σε δευτερογενή υπερπαραθυροειδισμό ή σε άγνωστους παράγοντες. Σε μια μελέτη που έγινε σε ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση και αντιμετωπίζονταν με Eroetinum alfa για 3 χρόνια, η συχνότητα ίνωσης του μυελού των οστών δεν αυξήθηκε σε σύγκριση με μια αντίστοιχη ομάδα μαρτύρων με ασθενείς που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση αλλά δεν ελάμβαναν Eroetinum alfa).

### Καρκινογεννητικότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογεννητικότητας.

### Μεταλλαξιγόνο ικανότητα

Το Eroetinum alfa δεν προκάλεσε κάποιες αλλαγές κατά την δοκιμασία μεταλλαξιόγνου ικανότητας (Ames) και την δοκιμασία του μικροπυρήνα.

### Τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή

Βλέπε την ενότητα 4.6 "Χρήση κατά την διάρκεια της κύησης και της γαλουχίας".

## 6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

### 6.1 Κατάλογος εκδόχων

sodium phosphate monobasic dihydrate  
sodium phosphate dibasic dihydrate  
sodium chloride  
polysorbate 80  
glycine  
water for injection

## 6.2 Ασυμβατότητες

Να μην χορηγείται με την μορφή ενδοφλέβιας έγχυσης ή αναμεμειγμένο με άλλα φαρμακευτικά διαλύματα.

## 6.3 Διάρκεια ζωής

*18 μήνες*

## 6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσεται σε θερμοκρασία από 2 ως 8° C. Δεν πρέπει να καταψύχεται ή να ανακινείται. Να προστατεύεται από το φως.

## 6.5 Φύση και περιεχόμενο του περιέκτη

*Σύριγγες από γυαλί τύπου I.*

*Συσκευασία με 6 προγεμισμένες σύριγγες των 5000IU/0,5ml epoetinum alfa η καθεμία.*

*Συσκευασία με 6 προγεμισμένες σύριγγες των 6000IU/0,6ml epoetinum alfa η καθεμία.*

*Συσκευασία με 6 προγεμισμένες σύριγγες των 7000IU/0,7ml epoetinum alfa η καθεμία.*

*Συσκευασία με 6 προγεμισμένες σύριγγες των 8000IU/0,8ml epoetinum alfa η καθεμία.*

*Συσκευασία με 6 προγεμισμένες σύριγγες των 9000IU/0,9ml epoetinum alfa η καθεμία.*

*Συσκευασία με 6 προγεμισμένες σύριγγες των 10000IU/1,0ml epoetinum alfa η καθεμία.*

## 6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού

## 7. ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

## 8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

## 9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

## 10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ