



PRODUKTRESUMÉ

for

Eprex, injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

0. D.sp.nr.
08119

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Eprex 2.000 IE/ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

Eprex 4.000 IE/ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

Eprex 10.000 IE/ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

Eprex 40.000 IE/ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

2.000 IE/ml

Epoetin alfa 2.000 IE/ml (16,8 mikrogram pr. ml), produceret i ovarieceller fra kinesiske hamstere (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi.

En 0,5 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 1.000 IE (8,4 mikrogram) epoetin alfa.

4.000 IE/ml

Epoetin alfa 4.000 IE/ml (33,6 mikrogram pr. ml), produceret i ovarieceller fra kinesiske hamstere (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi.

En 0,5 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 2.000 IE (16,8 mikrogram) epoetin alfa.

10.000 IE/ml

Epoetin alfa 10.000 IE/ml (84,0 mikrogram pr. ml), produceret i ovarieceller fra kinesiske hamstere (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi.

En 0,3 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 3.000 IE (25,2 mikrogram) epoetin alfa.

En 0,4 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 4.000 IE (33,6 mikrogram) epoetin alfa.

En 0,5 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 5.000 IE (42,0 mikrogram) epoetin alfa.

En 0,6 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 6.000 IE (50,4 mikrogram) epoetin alfa.

En 0,8 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 8.000 IE (67,2 mikrogram) epoetin alfa.

En 1,0 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 10.000 IE (84,0 mikrogram) epoetin alfa.

40.000 IE/ml

Epoetin alfa 40.000 IE/ml (336,0 mikrogram pr. ml), produceret i ovarieceller fra kinesiske hamstere (CHO) ved rekombinant DNA-teknologi.

En 0,5 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 20.000 IE (168,0 mikrogram) epoetin alfa.

En 0,75 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 30.000 IE (252,0 mikrogram) epoetin alfa.

En 1,0 ml fyldt injektionssprøjte indeholder 40.000 IE (336,0 mikrogram) epoetin alfa.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Eprex er indiceret til behandling af symptomatisk anæmi ved kronisk nyresvigt:

- hos voksne og børn i alderen 1-18 år i hæmodialyse og voksne patienter i peritoneal dialyse.
- hos voksne med nyreinsufficiens, der endnu ikke er i dialyse for svær anæmi med renal oprindelse ledsaget af kliniske problemer hos patienterne.

Eprex er indiceret til voksne, der får kemoterapi for solide tumorer, malignt lymfom eller multiple myelomer samt ved risiko for transfusion pga. patientens almentilstand (f.eks. kardi-ovaskulær status, præ-eksisterende anæmi ved starten af kemoterapi), til behandling af anæmi og til reduktion af behovet for transfusion.

Eprex er indiceret til voksne i et prædonationsprogram for at øge udbyttet af autologt blod. Behandlingen bør kun gives til patienter med moderat anæmi (koncentration af hæmoglobin i intervallet 10-13 g/dl [6,2-8,1 mmol/l] uden jernmangel), hvis blodopbevaringsprocedure ikke er tilgængelig eller er utilstrækkelig, hvis det planlagte store elektive kirurgiske indgreb kræver en stor mængde blod (fire eller flere blodportioner til kvinder og fem eller flere blodportioner til mænd).

Eprex er indiceret til voksne uden jernmangel før en større elektiv ortopædisk operation, hvor der er formodning om en høj risiko for transfusionskomplikationer, for at reducere eksponeringen for allogene blodtransfusioner. Anvendelsen bør begrænses til patienter med moderat anæmi (f.eks. koncentration af hæmoglobin i intervallet 10-13 g/dl), hvor der ikke forefindes et autologt prædonationsprogram, og med et forventet moderat blodtab (900-1800 ml).

Eprex er indiceret til behandling af symptomatisk anæmi (hæmoglobinkoncentration ≤ 10 g/dl) hos voksne med lavrisiko- eller intermediær-1-risiko primært myelodysplastisk syndrom (MDS), som har lavt serumerythropoietin (< 200 mE/ml).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

Alle andre årsager til anæmi (jern-, folinsyre- eller vitamin B₁₂ mangel, aluminiumforgiftning, infektion eller inflammation, blodtab, hæmolyse og knoglemarvsfibrose uanset oprindelse) bør udredes og behandles før indledning af behandlingen med epoetin alfa og ved beslutning om at øge doseringen. For at sikre optimalt respons af epoetin alfa bør der sørges for tilstrækkelige jerndepoter og om nødvendigt gives jerntilskud (se pkt. 4.4).

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne patienter med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og dens følgetilstande kan variere med alder, køn og samtidige medicinske lidelser. Det er nødvendigt med en lægelig evaluering af den individuelle patients kliniske forløb og tilstand.

Den anbefalede koncentration af hæmoglobin ligger i intervallet 10-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Eprex bør administreres for at forøge hæmoglobin til maksimalt 12 g/dl (7,5 mmol/l). Det bør undgås, at der sker en stigning i hæmoglobin på mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l), over en periode på fire uger. Hvis det sker, bør passende dosisjustering foretages som foreskrevet.

På grund af intrapatientvariationer kan der lejlighedsvis observeres individuelle koncentrationer af hæmoglobin hos en patient, der er over eller under det ønskede interval. Variation i hæmoglobin bør behandles med regulering af dosis under hensyntagen til intervallet for koncentration af hæmoglobin på 10-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l).

Et vedvarende hæmoglobinniveau over 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Hvis hæmoglobin stiger med mere end 2 g/dl (1,25 mmol/l) pr. måned, eller hvis det vedvarende hæmoglobinniveau overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), reduceres Eprex's dosis med 25 %. Hvis hæmoglobinniveauet overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l), seponeres behandlingen, indtil niveauet er under 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvorefter Eprex-behandlingen genoptages i doser på 25 % under den tidligere dosis.

Patienter bør monitoreres tæt for at sikre, at den laveste godkendte effektive dosis Eprex anvendes til at opnå tilstrækkelig kontrol med anæmien og symptomerne på anæmi, mens der samtidig opretholdes en hæmoglobinkoncentration under eller lig med 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Der skal udvises forsigtighed med at optrappe ESA-doseringen hos patienter med kronisk nyresvigt. Hos patienter med et dårligt hæmoglobinrespons over for ESA skal alternative forklaringer på det dårlige respons overvejes (se pkt. 4.4 og 5.1).

Behandling med Eprex er delt i to trin – korrigeringsfasen og vedligeholdelsesfasen.

Voksne hæmodialysepatienter

Til hæmodialysepatienter, som har fået anlagt intravenøs adgang, foretrækkes intravenøs anvendelse.

Korrigeringsfasen

Startdosis 50 IE/kg 3 gange ugentlig.

Om nødvendigt øges eller reduceres dosis med 25 IE/kg (3 gange ugentlig) indtil opnåelse af den ønskede koncentration af hæmoglobin i intervallet 10-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) (dette bør udføres med mindst 4 ugers interval).

Vedligeholdelsesfasen

Den anbefalede totale ugentlige dosis er 75-300 IE/kg.

For at fastholde hæmoglobinverdier inden for det ønskede interval på 10-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) bør der udføres passende dosisjustering.

Patienter med meget lav initial hæmoglobin (< 6 g/dl eller < 3,75 mmol/l) kan have behov for større vedligeholdelsesdosis end patienter, hvis initiale anæmi ikke er så alvorlig (> 8 g/dl eller > 5 mmol/l).

Voksne patienter med endnu ikke dialysekrævende nyreinsufficiens

Hvor der ikke er anlagt intravenøs adgang, kan Eprex gives subkutant.

Korrigeringsfasen

Startdosis 50 IE/kg 3 gange ugentlig, om nødvendigt efterfulgt af dosisøgning med 25 IE/kg 3 gange ugentlig, indtil ønsket værdi er opnået (bør ske med mindst 4 ugers interval).

Vedligeholdelsesfasen

Under vedligeholdelsesfasen kan EPREX administreres 3 gange ugentlig eller i tilfælde af subkutan administration 1 gang ugentlig eller 1 gang hver 2. uge.

Dosis og dosisinterval bør justeres efter behov for at fastholde koncentrationen af hæmoglobin inden for det ønskede interval: Hæmoglobin 10-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Hvis intervallet mellem doserne øges, kan det være nødvendigt også at øge dosis.

Den maksimale dosis bør ikke overstige 150 IE/kg 3 gange ugentlig, 240 IE/kg (op til maksimalt 20.000 IE) 1 gang ugentlig eller 480 IE/kg (op til maksimalt 40.000 IE) 1 gang hver anden uge.

Voksne peritonealdialysepatienter

Hvor der ikke er anlagt intravenøs adgang, kan Eprex gives subkutant.

Korrigeringsfasen

Startdosis 50 IE/kg 2 gange ugentlig.

Vedligeholdelsesfasen

Den anbefalede vedligeholdelsesdosis ligger mellem 25 IE/kg og 50 IE/kg 2 gange ugentlig fordelt på 2 lige store injektioner.

For at fastholde koncentrationen af hæmoglobin inden for det ønskede interval på 10-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) bør der udføres passende dosisjustering.

Behandling af voksne patienter med kemoterapiinduceret anæmi

Symptomer på anæmi og dens følgetilstande kan variere med alder, køn og den almene helbredstilstand. Det er nødvendigt med en lægelig evaluering af den individuelle patients kliniske forløb og tilstand.

Eprex bør administreres til patienter med anæmi (f.eks. hæmoglobin \leq 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

Startdosis er 150 IE/kg subkutant 3 gange ugentlig.

Alternativt kan Eprex administreres subkutant 1 gang ugentlig med en startdosis på 450 IE/kg.

For at fastholde koncentrationen af hæmoglobin inden for det ønskede interval på 10-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l) bør der udføres passende dosisjustering.

På grund af intrapatientvariationer kan der lejlighedsvis observeres individuelle koncentrationer af hæmoglobin hos en patient, der er over eller under det ønskede niveau. Variation i hæmoglobin bør håndteres med regulering af dosis under hensyntagen til den tilstræbte koncentration af hæmoglobin inden for intervallet 10-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). En vedvarende koncentration af hæmoglobin på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås. Vejledning i passende dosisjustering, når koncentrationen af hæmoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), er beskrevet nedenfor.

Hvis koncentrationen af hæmoglobin er øget med mindst 1 g/dl (0,62 mmol/l), eller retikulocytallet er øget med ≥ 40.000 celler/mikroliter over basalværdien efter 4 ugers behandling, skal dosis bibeholdes på 150 IE/kg 3 gange ugentlig eller 450 IE/kg 1 gang ugentlig.

Hvis stigningen i koncentration af hæmoglobin er < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) og stigningen i retikulocytaltal er < 40.000 celler/mikroliter over basalværdien, så øges dosis til 300 IE/kg 3 gange ugentlig. Hvis koncentrationen af hæmoglobin efter yderligere 4 ugers behandling med 300 IE/kg 3 gange ugentlig er steget med ≥ 1 g/dl ($\geq 0,62$ mmol/l), eller retikulocytallet er steget med ≥ 40.000 celler/mikroliter over basalværdien, skal dosis fastholdes på 300 IE/kg 3 gange ugentlig.

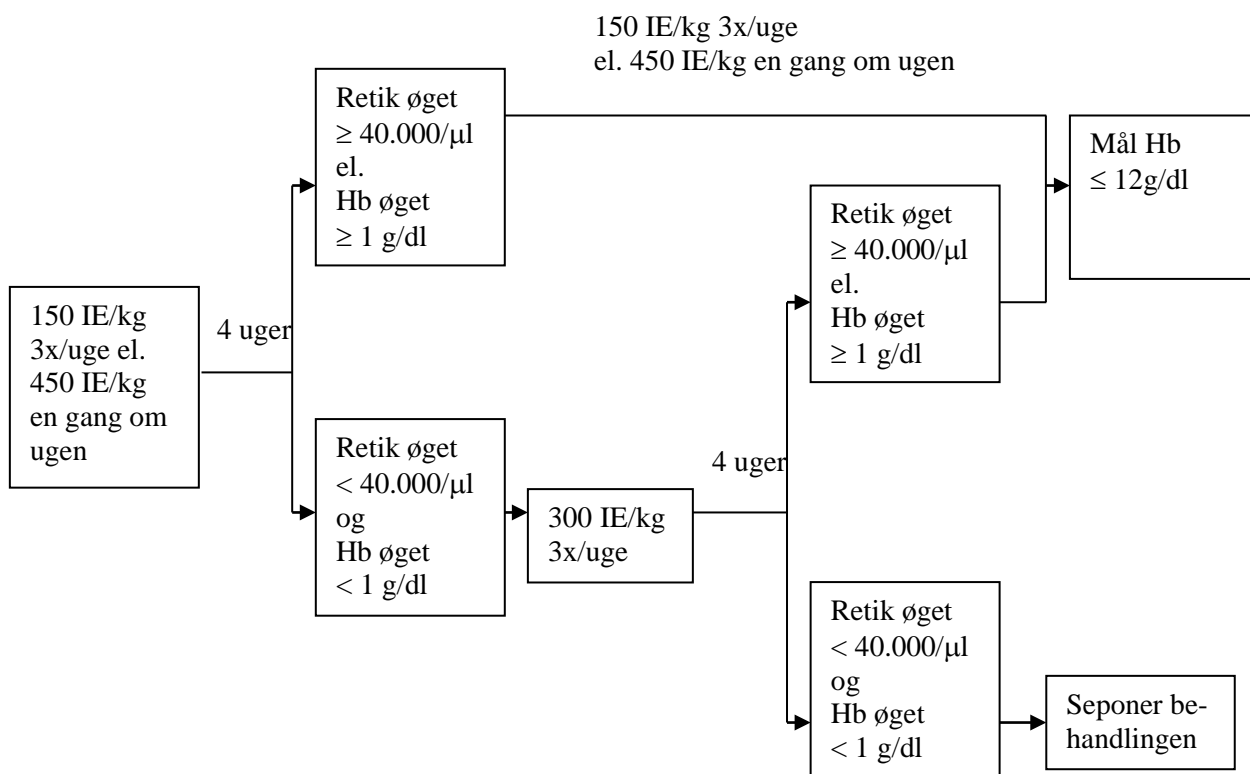
Hvis koncentrationen af hæmoglobin er steget med < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l), og retikulocytallet er steget med < 40.000 celler/mikroliter over basalværdien, kan respons ikke forventes, og behandlingen bør seponeres.

Dosisjustering til at vedligeholde koncentration af hæmoglobin på 10 til 12 g/dl

Hvis koncentrationen af hæmoglobin er steget med mindst 2 g/dl (1,25 mmol/l) per måned, eller hvis hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosis af Eprex reduceres med ca. 25-50 %.

Hvis koncentrationen af hæmoglobin overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l), seponeres behandlingen, indtil den er faldet til under 12 g/dl (7,5 mmol/l), hvorefter Eprex genstartet med en dosis 25 % under den tidligere dosis.

Den anbefalede dosis er angivet i følgende diagram:



Patienterne bør monitoreres tæt for at sikre, at den laveste godkendte dosis af erythropoiesestimulerende midler (ESA) anvendes til at opnå tilstrækkelig kontrol med anæmisymptomerne.

Eprex-behandlingen fortsættes indtil 1 måned efter endt kemoterapi.

Behandling af voksne kirurgiske patienter i autologt prædonationsprogram

Let anæmiske patienter (hæmatokrit 33-39 %) med behov for prædonation af ≥ 4 portioner blod bør behandles med Eprex 600 IE/kg intravenøst 2 gange om ugen i 3 uger før operationen. Eprex bør administreres efter gennemførelse af bloddonationsproceduren.

Behandling af voksne patienter, som skal gennemgå større elektiv ortopædkirurgi

Den anbefalede dosis Eprex er 600 IE/kg, der administreres subkutant 1 gang om ugen i 3 uger (på dag $\div 21$, $\div 14$ og $\div 7$) forud for operationsdagen samt på selve operationsdagen.

I tilfælde, hvor der er klinisk behov for at indskrænke behandlingstiden før operationen til mindre end tre uger, kan der gives 300 IE/kg Eprex pr. dag i 10 dage før operationen, på selve operationsdagen samt på de 4 første dage umiddelbart efter operationen.

Hvis koncentrationen af hæmoglobin når 15 g/dl eller derover i perioden op til operationen, bør administration af Eprex stoppes, og der gives ikke flere doser.

Behandling af voksne patienter med lavrisiko- eller intermediær-1-risiko-MDS

Eprex skal administreres til patienter med symptomatisk anæmi (f.eks. hæmoglobinkoncentration ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

Den anbefalede startdosis er 450 IE/kg Eprex (maksimal total dosis er 40.000 IE) administreret subkutant en gang om ugen med mindst 5 dage mellem doserne.

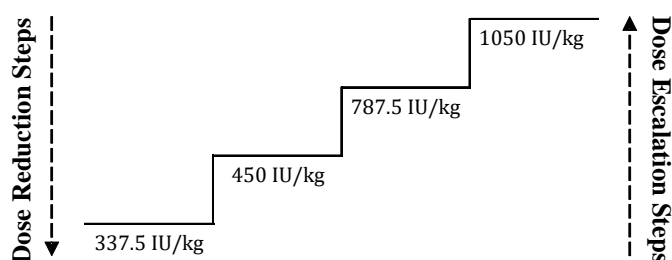
Dosis skal justeres efter behov for at opretholde hæmoglobinkoncentrationen inden for målintervallet 10-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Det anbefales at vurdere det indledende erytroid-respons 8 til 12 uger efter indledning af behandlingen. Dosis skal øges eller reduceres med ét trin ad gangen (se diagrammet nedenfor). En hæmoglobinkoncentration over 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør undgås.

Dosisforøgelse

Dosis bør ikke øges over den maksimale dosis på 1050 IE/kg (total dosis 80.000 IE) pr. uge. Hvis patienten mister respons, eller hæmoglobinkoncentrationen falder med ≥ 1 g/dl efter dosisreduktion, skal dosis øges med ét doseringstrin. Der skal gå mindst 4 uger mellem hver dosisforøgelse.

Bevaring og reduktion af dosis

Epoetin alfa bør seponeres, når hæmoglobinkoncentrationen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l). Når hæmoglobinniveauet er < 11 g/dl, kan dosis genoptages på samme doseringstrin eller ét doseringstrin under efter lægens skøn. Reduktion af dosis med ét doseringstrin bør overvejes, hvis hæmoglobin øges hurtigt (> 2 g/dl i løbet af 4 uger).



Symptomer på anæmi og dens følgetilstande kan variere med alder, køn og samtidige medicinske lidelser. Det er nødvendigt med en lægelig evaluering af den individuelle patients kliniske forløb og tilstand.

Pædiatrisk population

Behandling af symptomatisk anæmi hos hæmodialysepatienter med kronisk nyresvigt

Symptomer på anæmi og dens følgetilstande kan variere med alder, køn og samtidige medicinske lidelser. Det er nødvendigt med en lægelig evaluering af den individuelle patients kliniske forløb og tilstand.

Hos pædiatriske patienter ligger det anbefalede mål for koncentration af hæmoglobin i intervallet 9,5-11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l). Eprex bør administreres for at forøge hæmoglobin til maksimalt 11 g/dl (6,8 mmol/l). Det bør undgås, at der sker en stigning i hæmoglobin på større end 2 g/dl (1,25 mmol/l) over en periode på fire uger. Hvis det sker, bør passende dosisjustering foretages som foreskrevet.

Patienter bør monitoreres tæt for at sikre, at den laveste godkendte Eprex dosis anvendes til at opnå tilstrækkelig kontrol med anæmien og symptomerne.

Behandling med Eprex er delt i to trin – korrigeringsfasen og vedligeholdelsesfasen.

Hos pædiatriske patienter i hæmodialyse, som har fået anlagt intravenøs adgang, foretrækkes intravenøs administration.

Korrigeringsfasen

Startdosis 50 IE/kg 3 gange ugentlig.

Om nødvendigt øges eller reduceres dosis med 25 IE/kg (3 gange ugentlig) indtil opnåelse af den ønskede koncentration af hæmoglobin i intervallet 9,5-11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l) opnås (dette bør udføres med mindst 4 ugers interval).

Vedligeholdelsesfasen

For at fastholde koncentrationen af hæmoglobin inden for det ønskede interval på 9,5-11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l) bør der udføres passende dosisjustering.

Generelt har børn under 30 kg behov for højere vedligeholdelsesdoser end børn over 30 kg og voksne.

Pædiatriske patienter med meget lavt initialt hæmoglobin (< 6,8 g/dl eller < 4,25 mmol/l) kan have behov for større vedligeholdelsesdosis end patienter, hvis initiale hæmoglobin er højere (> 6,8 g/dl eller > 4,25 mmol/l).

Anæmi hos patienter med kronisk nyresvigt før indledning af dialyse eller ved peritonealdialyse

Eprex' sikkerhed og virkning hos kronisk nyresvigt patienter med anæmi før indledning af dialyse eller ved peritonealdialyse er ikke klarlagt. De foreliggende data for subkutan brug af Eprex hos disse populationer er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Behandling af pædiatriske patienter med kemoterapiinduceret anæmi

Eprex' sikkerhed og virkning hos børn, der får kemoterapi, er ikke klarlagt (se pkt. 5.1).

Behandling af pædiatriske kirurgiske patienter i autologt prædonationsprogram

Eprex' sikkerhed og virkning hos børn, der får kemoterapi, er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Behandling af pædiatriske patienter, som skal gennemgå større elektiv ortopædkirurgi

Eprex' sikkerhed og virkning hos børn er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Sikkerhedsforanstaltninger, der skal tages før håndtering og administration af lægemidlet.

Før brug: Lad injektionssprøjten med Eprex stå, indtil den når stuetemperatur. Det tager normalt 15-30 minutter.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne patienter med kronisk nyresvigt

Hos patienter med kronisk nyresvigt, som sædvanligvis har fået anlagt intravenøs adgang (hæmodialysepatienter), foretrækkes administration af Eprex som intravenøs injektion.

Hvis der ikke er anlagt intravenøs adgang (patienter der endnu ikke er i dialyse samt patienter i peritonealdialyse), kan Eprex administreres som subkutan injektion.

Behandling af voksne patienter med kemoterapiinduceret anæmi

Eprex bør administreres som subkutan injektion.

Behandling af voksne kirurgiske patienter i autologt prædonationsprogram

Eprex bør administreres intravenøst.

Behandling af voksne patienter, som skal gennemgå større elektiv ortopædkirurgi

Eprex bør administreres som subkutan injektion.

Behandling af voksne patienter med lavrisiko- eller intermediær-1-risiko-MDS

Eprex bør administreres som subkutan injektion.

Behandling af symptomatisk anæmi hos pædiatriske hæmodialysepatienter med kronisk nyresvigt

Hos pædiatriske patienter med kronisk nyresvigt, som har fået anlagt intravenøs adgang (hæmodialysepatienter), foretrækkes intravenøs administration af Eprex.

Intravenøs administration

Administration over mindst 1-5 minutter afhængigt af den totale dosis. Hos patienter i hæmodialyse kan der gives en bolusinjektion under dialyseforløbet via et egnet venekateter i dialyseslangen. Alternativt kan injektionen gives efter dialysens afslutning via fistelkanyleslangen efterfulgt af 10 ml isotonisk saltvand til at gennemskyllende slangen og sikre tilfredsstillende injektion af lægemidlet i blodbanen (se Dosering, *Voksne hæmodialysepatienter*).

Langsommere administration foretrækkes hos patienter, der reagerer på behandlingen med influenzalignende symptomer (se pkt. 4.8).

Eprex må ikke administreres som intravenøs infusion eller sammen med andre lægemiddelopløsninger.

Subkutan administration

Generelt må en maksimal volumen på 1 ml pr. injektionssted ikke overskrides. I tilfælde af større volumener skal injektionen fordeles på flere injektionssteder.

Injektionerne bør gives i ekstremiteterne eller i den forreste abdominalvæg.

I situationer, hvor lægen beslutter, at det er sikkert og effektivt at lade en patient eller dennes omsorgsperson selv administrere Eprex, skal de modtage vejledning i korrekt dosering og administration.

Ligesom med andre injektionspræparater bør det kontrolleres, at opløsningen er partikelfri og uden misfarvning.

Målestreger

Injektionssprøjtes etiket har nummererede målestreger til brug ved indgivelse af en del af dosen (se pkt. 6.6). Produktet er dog udelukkende til engangsbrug. Der må kun tages én dosis Eprex fra hver injektionssprøjte.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter, der udvikler aplasi med umodne erythrocytter (PRCA – Pure Red Cell Aplasia) efter behandling med et erythropoietin, bør ikke få Eprex eller et andet erythropoietin (se pkt. 4.4 *Pure red cell aplasia*).

Ukontrolleret hypertension.

Alle kontraindikationer associeret med planlagt autolog blodtransfusion skal respekteres for patienter, der endvidere er i behandling med Eprex.

Brugen af Eprex til patienter, som skal gennemgå en planlagt større elektiv ortopædisk operation, og som ikke skal deltage i et autologt blodtransfusionsprogram, er kontraindiceret hos patienter med alvorlige koronare, perifere arterielle, carotis eller cerebrale vaskulære sygdomme samt patienter med nyligt opdaget myokardieinfarkt eller cerebrovaskulær katastrofe.

Kirurgiske patienter, der af forskellige årsager ikke kan gives tilstrækkelig tromboseprofylakse.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Generelt

Hos alle patienter i behandling med epoetin alfa bør blodtrykket kontrolleres nøje og behandles, såfremt nødvendigt. Epoetin alfa bør anvendes med forsigtighed i tilfælde af ubehandlet, utilstrækkeligt behandlet eller dårligt behandlet hypertension. Det kan blive nødvendigt at begynde eller øge antihypertensiv behandling. Hvis blodtrykket ikke kan kontrolleres, skal behandlingen med epoetin alfa afbrydes.

Der er forekommet hypertensiv krise med encefalopati og krampeanfald, der kræver omgående tilsyn af en læge og intensiv medicinsk behandling, også under epoetin alfa-behandling hos patienter, der hidtil havde haft normalt eller lavt blodtryk. Det er særlig vigtigt at være opmærksom på pludselige migrænelignende hovedpiner med jag, hvilket kan være et advarselstegn (se pkt. 4.8).

Epoetin alfa bør anvendes med forsigtighed til patienter med epilepsi, krampeanfald i anamnesen eller medicinske lidelser forbundet med disponering for epileptiske anfald såsom infektioner i centralnervesystemet og hjernemetastaser.

Epoetin alfa bør anvendes med forsigtighed til patienter med kronisk leversvigt. Epoetin alfas sikkerhed er ikke klarlagt hos patienter med leverdysfunktion.

Der er observeret en øget incidens af trombotiske vaskulære hændelser (TVE) hos patienter, der får ESA (se pkt. 4.8). De omfatter venøs og arteriel trombose og emboli (nogle med dødeligt udfald), såsom dyb venetrombose, lungeemboli, retinal trombose og myokardieinfarkt. Desuden er der indberettet cerebrovaskulære hændelser (herunder iskæmisk apopleksi, hjerneblødning og transitorisk iskæmiske attack).

Den rapporterede risiko for disse TVE'er bør afvejes nøje mod fordelene ved behandling med epoetin alfa - især hos patienter med eksisterende risikofaktorer såsom fedme og tidligere tilfælde af TVE i anamnesen (f.eks. dyb venetrombose, lungeemboli og cerebrovaskulær hændelse).

Når patienter behandles ved koncentrationer af hæmoglobin over det indicerede interval, bør hæmoglobin hos alle patienter monitoreres tæt på grund af en potentielt forøget risiko for tromboemboliske tilfælde og dødsfald.

Der kan forekomme en moderat dosisafhængig stigning i trombocytallet inden for normalområdet ved behandling med epoetin alfa. Dette forhold normaliseres under den fortsatte behandling. Derudover er der også rapporteret trombocytose over det normale område. Det anbefales at kontrollere trombocytallet regelmæssigt de første 8 uger af behandlingen.

Alle andre årsager til anæmi (mangel på jern, folinsyre eller vitamin B₁₂, aluminiumforgiftning, infektion eller inflammation, blodtab, hæmolyse og knoglemarvsfibrose uanset årsag) bør udredes og behandles før indledning af behandling med epoetin alfa og ved beslutning om dosisøgning. I de fleste tilfælde falder serumferritin samtidig med stigningen i hæmatokrit. For at sikre optimalt respons på epoetin alfa bør der sørges for tilstrækkelige jerndepoter og om nødvendigt gives jerntilskud (se pkt. 4.2):

- Til patienter med kronisk nyresvigt anbefales det at give jerntilskud (elementært jern 200-300 mg/dag oralt til voksne og 100-200 mg/dag oralt til børn), hvis serumferritin ligger under 100 ng/ml.
- Det anbefales at give jerntilskud (elementært jern 200-300 mg/dag oralt) til cancerpatienter, hvis transferritinmætningen ligger under 20 %.
- Til patienter, der indgår i et autologt prædonationsprogram, anbefales det at give jerntilskud (elementært jern 200 mg/dag oralt) flere gange om ugen før indledning af den autologe prædonation for at opnå store jerndepoter inden indledning af epoetin alfa-behandlingen og under hele behandlingsforløbet.
- Til patienter, der skal gennemgå planlagt større elektiv ortopædkirurgi, bør der gives jerntilskud (elementært jern 200 mg/dag oralt) under hele forløbet af epoetin alfa-behandlingen. Om muligt påbegyndes jerntilskuddet før indledning af epoetin alfa-behandling, så der opnås tilstrækkelige jerndepoter.

Der er rapporteret meget sjældne tilfælde med udvikling eller forværring af porfyri hos patienter, der er blevet behandlet med epoetin alfa. Der bør udvises forsigtighed ved brug af epoetin alfa til patienter med porfyri.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller fatale, er blevet rapporteret i forbindelse med epoetinbehandling. Der er observeret mere alvorlige tilfælde med langtidsvirkende epoetiner.

Ved ordineringen bør patienterne gøres opmærksomme på tegn og symptomer og overvåges nøje for hudreaktioner. Hvis der opstår tegn og symptomer, som tyder på sådanne reaktioner, skal Eprex straks seponeres, og en alternativ behandling skal overvejes.

Hvis patienten har udviklet en alvorlig kutan bivirkning såsom SJS eller TEN på grund af brugen af Eprex, må behandling med Eprex ikke genoptages hos denne patient på noget tidspunkt.

Den fyldte injektionssprøjtes kanylehætte indeholder tørt naturgummi (et derivat af latex), som kan medføre alvorlige allergiske reaktioner hos personer, der er overfølsomme over for latex.

Patienter bør kun skifte fra et ESA til et andet under passende vejledning.

Pure red cell aplasia, PRCA

Antistof-forårsaget aplasi med umodne erythrocytter (*pure red cell aplasia* (PRCA)) er rapporteret efter måneder til års behandling med epoetin alfa.

Der er også indberettet tilfælde hos patienter med hepatitis C, der var i behandling med interferon og ribavirin, når de samtidig fik ESA. Epoetin alfa er ikke godkendt til behandling af anæmi i forbindelse med hepatitis C.

Hos patienter, hvor der pludseligt ses manglende effekt defineret som et fald i hæmoglobin (1-2 g/dl pr. måned) med øget behov for transfusioner, skal der foretages en retikulocytælling, og typiske årsager til manglende effekt bør undersøges (f.eks. mangel på jern, folinsyre eller vitamin B₁₂, aluminiumforgiftning, infektion eller inflammation, blodtab, hæmolyse eller knoglemarvsfibrose uanset årsag).

Tilfælde med et paradoksalt fald i hæmoglobin og udvikling af svær anæmi i forbindelse med lave retikulocytter bør føre til seponering af behandlingen med epoetin alfa, og der bør udføres test for erythropoietin-antistoffer. Desuden bør der foretages en knoglemarvsundersøgelse med henblik på diagnosticering af PRCA.

Ingen anden behandling med ESA bør igangsættes på grund af risikoen for krydsreaktion.

Behandling af symptomatisk anæmi hos voksne og børn med kronisk nyresvigt:

Patienter med kronisk nyresvigt, som er i behandling med epoetin alfa, bør løbende have målt hæmoglobin, indtil der opnås et stabilt niveau og derefter med løbende mellemrum.

Hos patienter med kronisk nyresvigt bør hastigheden af stigningen i hæmoglobin være ca. 1 g/dl (0,62 mmol/l) pr. måned og bør ikke overstige 2 g/dl (1,25 mmol/l) pr. måned for at minimere risikoen for øget hypertension.

Hos patienter med kronisk nyresvigt må opretholdelsen af koncentrationen af hæmoglobin ikke overstige den øvre grænse for det interval, der anbefales under pkt. 4.2. I kliniske studier er der observeret en forøget risiko for dødsfald og alvorlige kardiovaskulære hændelser, når ESA bliver givet for at nå en koncentration af hæmoglobin på mere end 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerede kliniske studier har ikke vist signifikante fordele, der kan tillægges behandlingen med epoetin, når koncentrationen af hæmoglobin øges udover det niveau, der er nødvendigt for at kontrollere symptomerne på anæmi og for at undgå blodtransfusion.

Der skal udvises forsigtighed med at optrappe Eprex-doseringen hos patienter med kronisk nyresvigt eftersom høje akkumulerede epoetindoser kan være associeret med en øget risiko for mortalitet, alvorlige kardiovaskulære og cerebrovaskulære hændelser. Hos patienter med et dårligt hæmoglobinrespons over for epoetiner skal alternative forklaringer på det dårlige respons overvejes (se pkt. 4.2 og 5.1).

Patienter med kronisk nyresvigt, der behandles med epoetin alfa via subkutan administration, bør regelmæssigt monitoreres for manglende effekt, defineret som manglende eller nedsat respons på epoetin alfa, hos patienter som tidligere har responderet ved sådan behandling. Dette karakteriseres ved et vedvarende fald i hæmoglobin på trods af øget epoetin alfa-dosis (se pkt. 4.8).

Nogle patienter med længere intervaller mellem epoetin alfa-doserne (mere end en uge) vil muligvis ikke kunne opretholde et tilstrækkeligt hæmoglobinniveau (se pkt. 5.1) og vil derfor skulle have en øget dosis af epoetin alfa. Hæmoglobin bør kontrolleres regelmæssigt.

Shunt trombose er opstået hos hæmodialyse patienter, især hos patienter med tendens til hypotension eller arteriovenøse fistler med komplikationer (f.eks. stenose, aneurisme etc.). Til disse patienter anbefales tidlig shunt revision og tromboseprofylakse ved indgift af f.eks. acetylsalicylsyre.

Endvidere er der i enkelte tilfælde set hyperkaliæmi, der er dog ikke bekræftet nogen kausalitet. Serumelektrolytter bør måles hos kroniske nyresvigtpatienter. Såfremt der ses en forhøjelse eller stigning af serumkaliumkoncentrationen, bør det ud over en passende behandling af hyperkaliæmien overvejes at ophøre med administration af epoetin alfa, indtil serumkalium er blevet korrigeret.

En øget heparindosis ved hæmodialyse kan ofte være nødvendigt ved behandling med epoetin alfa, som et resultat af øget hæmatokritværdi. Tilstopning af dialysesystemet er muligt, hvis hepariniseringen ikke er optimal.

Ifølge den i dag foreliggende information øger behandlingen med epoetin alfa ved anæmi hos voksne patienter med nyreinsufficiens der endnu ikke er dialysekrævende, ikke hastigheden af progredierende nyreinsufficiens.

Behandling af patienter med kemoterapiinduceret anæmi:

Cancerpatienter i behandling med epoetin alfa bør have målt hæmoglobin regelmæssigt, indtil der opnås et stabilt niveau, og periodisk derefter.

Erythropoietiner er vækstfaktorer, der primært stimulerer produktionen af erythrocytter. Erythropoietinreceptorer kan være udtrykt på overfladen af en række tumorceller. Der er en bekymring for, om erythropoietin kan stimulere væksten af tumorer, som ved alle vækstfaktorer.

ESA'ers rolle i forbindelse med tumorprogression eller reduceret progressionsfri overlevelse kan ikke udelukkes. Epoetin alfa og andre ESA'er er i kontrollerede kliniske studier blevet forbundet med nedsat lokoregional tumorkontrol eller nedsat samlet overlevelse:

- nedsat lokal kontrol hos patienter med fremskreden hoved- og halscancer, der får strålebehandling, når det administreres for at opnå en koncentration af hæmoglobin på mere end 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- nedsat samlet overlevelse og forhøjet dødelighed, der tillægges sygdomsudviklingen ved 4 måneder hos patienter med metastaserende brystcancer i behandling med kemoterapeutika, når det administreres for at opnå en koncentration af hæmoglobin på 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- forhøjet risiko for dødsfald, når det administreres for at opnå en koncentration af hæmoglobin på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sygdom, der hverken får kemoterapeutika eller strålebehandling. ESA er ikke indiceret til denne patientgruppe,

- en observeret 9 % stigning i risikoen for sygdomsprogression eller død i gruppen, der blev behandlet med epoetin alfa plus standardbehandling, i en primær analyse. Samt en 15 % stigning i risikoen, som ikke kan udelukkes statistisk, for patienter med metastatisk brystcancer, der fik kemoterapi, når det administreredes for at opnå en koncentration af hæmoglobin på 10 til 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmol).

I lyset af ovenstående bør blodtransfusion i nogle kliniske tilfælde være den foretrukne anæmibehandling til cancerpatienter. Beslutningen om at give rekombinant erythropoietin-behandling bør tages på baggrund af en risk/benefit-vurdering med deltagelse af den enkelte patient, og der bør tages højde for dette i den specifikke kliniske sammenhæng. De faktorer, der skal tages med i vurderingen, omfatter cancertype og -stadie, anæmiggraden, forventet levetid, behandlingsstedet og patientens præferencer (se pkt. 5.1).

For cancerpatienter i behandling med kemoterapeutika bør en 2-3 ugers forsinkelse mellem indgiften af ESA og tilsynkomsten af erythropoietininducerede blodceller tages i betragtning ved vurderingen af, hvorvidt behandling med epoetin alfa er hensigtsmæssig (patienter i risiko for transfusion).

Kirurgiske patienter i autologt prædonationsprogram

Alle forsigtighedsregler og særlige forhold associeret med autologe prædonationsprogrammer bør tages i betragtning, især rutinemæssig erstatning af blodtab.

Patienter, som skal gennemgå større elektiv ortopædkirurgi

God blodbehandlingspraksis bør altid anvendes i forbindelse med kirurgi.

Patienter, som skal gennemgå en planlagt større ortopædisk operation, bør gives tilstrækkelig tromboseprofylakse, da der kan opstå tilfælde med trombotiske eller vaskulære problemer hos kirurgiske patienter, især hos patienter med underliggende hjertesygdomme. Desuden skal der træffes særlige forholdsregler hos patienter med disposition for udvikling af dyb venetrombose (DVT). Yderligere kan det for patienter med en koncentration af hæmoglobin på > 13 g/dl fra starten ikke udelukkes, at behandlingen med epoetin alfa vil være forbundet med en øget risiko for postoperative trombotiske/vaskulære tilfælde. Derfor bør epoetin alfa ikke anvendes til patienter med hæmoglobin på > 13 g/dl ved baseline.

Hjælpestoffer

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Det er ikke dokumenteret, at behandling med epoetin alfa ændrer metabolismen af andre lægemidler. Lægemidler, der nedsætter erythropoiesen, kan nedsætte responset på epoetin alfa.

Da ciclosporin er bundet til erythrocytter, er der mulighed for lægemiddelinteraktion. Hvis epoetin alfa gives sammen med ciclosporin, skal koncentrationen af ciclosporin i blodet kontrolleres, og ciclosporindosis justeres, i takt med, at hæmatokrit stiger.

Der findes ingen information, som tyder på interaktion mellem epoetin alfa og G-CSF eller GM-CSF med hensyn til hæmatologisk differentiering eller proliferation af tumorbiopsier *in vitro*.

Hos voksne kvindelige patienter med metastaserende brystcancer påvirkede samtidig subkutan administration af 40.000 IE/ml epoetin alfa og trastuzumab 6 mg/kg ikke trastuzumabs farmakokinetik.

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af Eprex hos gravide kvinder. Dyrestudier har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Følgelig bør epoetin alfa kun anvendes under graviditet, hvis en potentiel fordel opvejer en potentiel risiko for fosteret. Brug af epoetin alfa anbefales ikke til gravide kirurgiske patienter, der deltager i en autolog blodprædonation.

Amning

Det vides ikke, om eksogent epoetin alfa udskilles i human mælk. Epoetin alfa bør bruges med forsigtighed til ammende kvinder. Beslutning om at fortsætte eller afbryde amning eller fortsætte eller afbryde behandling med epoetin alfa bør træffes under hensyntagen til fordelene ved amning for barnet og fordelene ved epoetin alfa-behandling for moderen.

Brug af epoetin alfa anbefales ikke til kirurgiske patienter, der ammer, og som deltager i en autolog blodprædonation.

Fertilitet

Der foreligger ingen studier til vurdering af epoetin alfas potentielle virkning på fertiliteten hos mænd eller kvinder.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Ikke mærkning.

Der er ikke udført studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af bivirkningsprofilen

De hyppigste bivirkninger under behandling med epoetin alfa er dosisafhængig blodtrykstigning eller forværring af eksisterende hypertension. Blodtrykket bør monitoreres - især i begyndelsen af behandlingen (se pkt. 4.4).

De hyppigste bivirkninger observeret i kliniske studier af epoetin alfa er diarré, kvalme, opkastning, pyreksi og hovedpine. Der kan forekomme influenzalignende sygdom, som især optræder i begyndelsen af behandlingen.

I studier med længere interval mellem doserne er der rapporteret om tilstoppede luftveje, hvilket omfatter hændelser med tilstopning af de øvre luftveje, forstoppet næse og forkølelse hos voksne patienter med nyreinsufficiens, der endnu ikke er i dialyse.

Der er observeret en øget incidens af trombotiske vaskulære hændelser (TVE) hos patienter i behandling med ESA (se pkt. 4.4).

Bivirkninger opstillet i tabelform

Ud af i alt 3417 forsøgspersoner i 25 randomiserede, dobbeltblinde studier kontrolleret med placebo eller standardbehandling blev den samlede sikkerhedsprofil for EPREX eva-

lueret hos 2094 anæmiske forsøgspersoner. Der deltog 228 epoetin alfa-behandlede forsøgspersoner med kronisk nyresvigt i 4 studier af kronisk nyresvigt (2 studier af prædialyse [N=131 eksponerede forsøgspersoner med kronisk nyresvigt] og 2 af dialyse [N=97 eksponerede forsøgspersoner med kronisk nyresvigt]); 1.404 eksponerede forsøgspersoner med cancer i 16 studier af anæmi på grund af kemoterapi; 147 eksponerede forsøgspersoner i 2 studier af autolog bloddonation; 213 eksponerede forsøgspersoner i 1 studie i perioden omkring det kirurgiske indgreb, og 102 eksponerede forsøgspersoner i 2 MDS-studier. Bivirkninger rapporteret af ≥ 1 % af forsøgspersoner behandlet med epoetin alfa i disse forsøg fremgår af tabellen nedenfor.

Vurdering af hyppighed: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| Systemorganklasse | Bivirkning | Hyppighed |
|---|---|------------------|
| Blod og lymfesystem | Pure red cell aplasia (PRCA) ³ , trombocytæmi | Sjælden |
| Metabolisme og ernæring | Hyperkaliæmi ¹ | Ikke almindelig |
| Immunsystemet | Hypersensitivitet ³ | Ikke almindelig |
| | Anafylaktisk reaktion ³ | Sjælden |
| Nervesystemet | Hovedpine | Almindelig |
| | Kramper | Ikke almindelig |
| Vaskulære sygdomme | Hypertension, venøs og arteriel trombose ² | Almindelig |
| | Hypertensiv krise ³ | Ikke kendt |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Hoste | Almindelig |
| | Tilstoppede luftveje | Ikke almindelig |
| Mave-tarm-kanalen | Diarré, kvalme, opkastning | Meget almindelig |
| Hud og subkutane væv | Udslæt | Almindelig |
| | Urticaria ³ | Ikke almindelig |
| | Angioneurotisk ødem ³ | Ikke kendt |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Artralgi, knoglesmerter, myalgi, smerter i ekstremitet | Almindelig |
| Medfødte, familiære og genetiske sygdomme | Porfyri, akut ³ | Sjælden |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Pyreksi | Meget almindelig |
| | Kuldegysninger, influenza-lignende symptomer, reaktioner på injektionsstedet, perifere ødemer | Almindelig |
| | Lægemidlet uvirksomt ³ | Ikke kendt |
| Undersøgelser | Anti-erythropoetin-antistof-positiv | Sjælden |

¹ Almindelig under dialyse
² Omfatter hændelser i arterier og vener, såvel fatale som ikke-fatale, såsom dyb venøs trombose, lungeemboli, retinal trombose, arteriel trombose (herunder myokardieinfarkt), cerebrovaskulære hændelser (herunder cerebral infarkt og hjerneblødning), transitorisk iskæmisk attack og trombose i en shunt (herunder dialyseudstyr) og trombose i aneurisme i arteriovenøs shunt
³ Beskrevet i underafsnittet nedenfor og/eller i pkt. 4.4

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Der foreligger rapporter om overfølsomhedsreaktioner inklusive tilfælde af udslæt (herunder urticaria), anafylaktiske reaktioner og angioneurotisk ødem.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR), herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller fatale, er blevet rapporteret i forbindelse med epoetinbehandling (se pkt. 4.4).

Der er forekommet hypertensiv krise med encefalopati og krampeanfald, der kræver omgående tilsyn af en læge og intensiv medicinsk behandling, også under behandling med epoetin alfa hos patienter, der hidtil havde haft normalt eller lavt blodtryk. Det er særlig vigtigt at være opmærksom på pludselige migrænelignende hovedpiner med jag, hvilket kan være et advarselstegn (se pkt. 4.4).

Der foreligger sjældne rapporter om antistof-forårsaget pure red cell aplasia (PRCA) i <1/10.000 tilfælde pr. patientår efter flere måneders eller års behandling med EPREX (se pkt. 4.4). Der er rapporteret om flere tilfælde med subkutan administrationsvej end med intravenøs administrationsvej.

Voksne patienter med lavrisiko- eller intermedicær-1-risiko-MDS

I det randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenterstudie fik 4 (4,7 %) patienter TVE'er (pludselig død, iskæmisk slagtilfælde, emboli og flebitis). Alle TVE'er forekom i epoetin alfa-gruppen og i de første 24 uger af studiet. Tre blev bekræftet som TVE, og i det sidste tilfælde (pludselig død) blev den tromboemboliske hændelse ikke bekræftet. To patienter havde betydelige risikofaktorer (atrieflimren, hjertesvigt og tromboflebitis).

Pædiatrisk population med kronisk nyresvigt i hæmodialyse

Eksposeringen af pædiatriske patienter med kronisk nyresvigt i hæmodialyse i kliniske studier og post-marketing erfaring er begrænset. Ingen specifikke pædiatriske bivirkninger som ikke er nævnt tidligere i tabellen ovenfor, eller nogen, der ikke var i overensstemmelse med den underliggende sygdom, blev rapporteret i denne population.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Den terapeutiske margen ved behandling med epoetin alfa er meget bred. Overdosering med epoetin alfa kan give symptomer, der minder om en forstærket effekt af hormonets farmakologiske virkninger. Flebotomi bør foretages, såfremt der opstår usædvanlige høje hæmoglobinværdier. Hvis det er påkrævet, bør der desuden gives understøttende behandling.

4.10 Udlevering

B

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.0 Terapeutisk klassifikation

ATC-kode: B 03 XA 01. Midler mod anæmi.

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Virkningsmekanisme

Erythropoietin (EPO) er et glykoprotein-hormon, der primært dannes af nyren som respons på hypoksi, og det er den vigtigste regulator af dannelsen af erythrocytter. EPO indgår i alle faser af erythrocyt udvikling og virker primært på erythrocytternes forstadier. Efter binding til celleoverfladens receptor aktiverer EPO overførselen af signaler, der interfererer med apoptose og stimulerer erythrocytternes proliferation. Rekombinant humant EPO (epoetin alfa), udtrykt i ovarieceller fra kinesiske hamstere, har en sekvens på 165 aminosyrer, der er identisk med sekvensen for EPO i human urin. Det er umuligt at skelne mellem dem ud fra funktionsanalyser. Erythropoietins tilsyneladende molekylvægt er 32.000-40.000 dalton.

Erythropoietin er en vækstfaktor, der primært stimulerer dannelse af erythrocytter. Erythropoietinreceptorer kan udtrykkes på overfladen af en række forskellige tumorceller.

Farmakodynamisk virkning

Raske forsøgspersoner

Efter en enkelt dosis epoetin alfa (på 20.000-160.000 IE subkutant) observeredes et dosisafhængigt respons for de undersøgte farmakodynamiske markører, der omfatter retikulytter, erythrocytter og hæmoglobin. En afgrænset koncentrations-tid-profil med maksimalværdi og tilbagevenden til baseline observeredes for ændringer i procentdelen af retikulytter. Der sås en mindre afgrænset profil for erythrocytter og hæmoglobin. Generelt steg alle farmakodynamiske markører lineært, og dosis opnåede maksimalt respons ved de højeste dosisniveauer.

Andre farmakodynamiske studier har undersøgt 40.000 IE en gang ugentlig *versus* 150 IE/kg 3 gange ugentlig. Til trods for forskelle i koncentrations-tid-profiler sås omtrent samme farmakodynamiske respons (målt som ændring i procentdel retikulytter, hæmoglobin og totale erythrocytter) i disse regimer. I andre studier blev regimet med 40.000 IE epoetin alfa en gang ugentlig sammenlignet med en dosis hver anden uge i intervallet 80.000-120.000 IE indgivet subkutant. Samlet set ud fra resultaterne af disse farmakodynamiske studier af raske forsøgspersoner, synes regimet med 40.000 IE en gang ugentlig at være bedre til at danne erythrocytter end regimet med én dosis hver anden uge til trods for, at der blev observeret ligheder mellem retikulyttdannelsen i de to regimer.

Kronisk nyresvigt

Epoetin alfa har vist sig at stimulere erythropoiese hos anæmiske patienter med kronisk nyresvigt, herunder såvel dialyse- som prædialysepatienter. Det første tegn på respons på epoetin alfa er en stigning i retikulyttallet inden for 10 dage efterfulgt af stigninger i erythrocyttallet, hæmoglobin og hæmatokrit, sædvanligvis i løbet af 2-6 uger. Hæmoglobinresponsen varierer fra patient til patient og kan påvirkes af jerndepoter og tilstedeværelsen af samtidige medicinske problemer.

Kemoterapiinduceret anæmi

Epoetin alfa administreret 3 gange ugentlig eller en gang ugentlig har vist sig at øge hæmoglobin og nedsætte behovet for transfusion efter den første måneds behandling hos anæmiske cancerpatienter, der får kemoterapi.

I et studie til sammenligning af dosisregimer med 150 IE/kg 3 gange ugentlig og 40.000 IE en gang ugentlig hos raske forsøgspersoner og hos anæmiske forsøgspersoner med cancer var profilerne af ændringer i procentdelen af retikulytter, hæmoglobin og totalt erythro-

cyttal omtrent det samme for de to dosisregimer hos såvel raske som anæmiske forsøgspersoner med cancer. AUC for de respektive farmakodynamiske parametre var omtrent det samme for dosisregimer med 150 IE/kg 3 gange ugentlig og 40.000 IE en gang ugentlig hos raske forsøgspersoner og hos anæmiske forsøgspersoner med cancer.

Voksne kirurgiske patienter i autologt prædonationsprogram

Epoetin alfa har vist sig at stimulere dannelsen af erythrocytter med henblik på at øge udbyttet af autologt blod og at begrænse fald i hæmoglobin hos voksne patienter, der skal gennemgå større ortopædkirurgiske indgreb, og som ikke forventes at deponere hele deres behov for perioperativt blod på forhånd. De største virkninger ses hos patienter med lavt hæmoglobin (≤ 13 g/dl).

Behandling af voksne patienter, som skal gennemgå større elektiv ortopædkirurgi

Hos patienter, som skal gennemgå en større elektiv ortopædisk operation, og som før behandlingen har hæmoglobin på >10 til ≤ 13 g/dl, har epoetin alfa vist sig at reducere risikoen ved at få allogene transfusioner og fremskynde bedring af erythrocytter (forhøjet hæmoglobin, hæmatokrit og retikulocytal).

Klinisk virkning og sikkerhed

Kronisk nyresvigt

Epoetin alfa blev studeret i kliniske studier med voksne anæmiske patienter med kronisk nyresvigt hos såvel dialyse- og prædialysepatienter til behandling af anæmi og opretholdelse af hæmatokrit inden for det tilstræbte koncentrationsinterval på 30-36 %.

I kliniske studier med startdoser på 50-150 IE/kg tre gange ugentlig responderede ca. 95 % af alle patienter med en klinisk signifikant stigning i hæmatokrit. Efter ca. to måneders behandling var stort set alle patienter uafhængige af transfusion. Når først den tilstræbte hæmatokritværdi blev nået, blev der derefter fastsat en individuel vedligeholdelsesdosis for den enkelte patient.

I de tre største kliniske studier udført med voksne patienter i dialyse var den nødvendige mediane vedligeholdelsesdosis for at opretholde en hæmatokritværdi i intervallet 30-36 % ca. 75 IE/kg 3 gange ugentlig.

I et dobbeltblindt, placebokontrolleret, multicenterstudie af livskvalitet hos dialysepatienter med kronisk nyresvigt sås klinisk og statistisk signifikant bedring hos de patienter, der blev behandlet med epoetin alfa, sammenlignet med placebogruppen ved måling af træthed, fysiske symptomer, forhold til andre og depression (spørgeskema om nyresygdom) efter seks måneders behandling. Patienter fra gruppen, der blev behandlet med epoetin alfa, indgik også i et åbent ekstensionsstudie, der viste forbedringer i deres livskvalitet, som blev opretholdt i yderligere 12 måneder.

Voksne patienter med nyreinsufficiens, der endnu ikke er i dialyse

I kliniske studier udført med patienter med kronisk nyresvigt, der ikke var i dialyse, og som blev behandlet med epoetin alfa, var den gennemsnitlige behandlingsvarighed næsten fem måneder. Disse patienter responderede på epoetin alfa-behandling på omtrent samme måde som observeret hos dialysepatienter. Patienter med kronisk nyresvigt, der ikke var i dialyse, udviste dosisafhængig og vedvarende stigning i hæmatokrit, når epoetin alfa blev administreret enten intravenøst eller subkutant. Der observeredes tilsvarende rater for stigning i hæmatokrit, når epoetin alfa blev administreret enten intravenøst eller subkutant.

Endvidere blev det påvist, at epoetin alfa-doser på 75-150 IE/kg ugentlig kan opretholde hæmatokritværdier på 36-38 % i op til seks måneder.

I 2 studier med længere interval mellem doser af EPREX (3 gange ugentlig, 1 gang ugentlig, 1 gang hver 2. uge og 1 gang hver 4. uge) havde nogle af de patienter, der havde længere intervaller mellem doserne, ikke et tilstrækkeligt hæmoglobinniveau, men opfyldte kriteriet for seponering pga. for lavt hæmoglobin i henhold til protokollen (0 % i grupper der blev behandlet 1 gang ugentlig, 3,7 % i grupper der blev behandlet 1 gang hver 2. uge, og 3,3 % i grupper der blev behandlet 1 gang hver 4. uge).

Et randomiseret prospektivt studie (CHOIR) evaluerede 1432 anæmiske patienter med kronisk nyresvigt, der ikke var i dialyse. Patienterne blev randomiseret til epoetin alfa-behandling, der efterstræbte vedligeholdelse af en hæmoglobinværdi på 13,5 g/dl (højere end den anbefalede koncentration af hæmoglobin) eller 11,3 g/dl. Der indtraf en større kardiovaskulær hændelse (død, myokardieinfarkt, apopleksi eller indlæggelse pga. hjerteinsufficiens med venekongestion) blandt 125 (18 %) af de 715 patienter i gruppen med højere hæmoglobinværdier sammenlignet med 97 (14 %) blandt de 717 patienter i gruppen med lavere hæmoglobinværdier (hazard ratio [HR] 1,3, 95 % CI: 1,0, 1,7, $p = 0,03$).

Der er blevet udført samlede post-hoc-analyser af kliniske studier af ESA'er hos patienter med kronisk nyresvigt (i dialyse, ikke i dialyse, hos diabetisk og ikke-diabetiske patienter). Der observeredes en tendens i retning af forøgede risikoestimer for mortalitet uanset årsag, kardiovaskulære og cerebrovaskulære hændelser associeret med højere akkumulerede ESA-doser uafhængigt af diabetes- eller dialysestatus (se pkt. 4.2 og pkt. 4.4).

Behandling af patienter med kemoterapiinduceret anæmi

Epoetin alfa blev undersøgt i kliniske studier med voksne anæmiske cancerpatienter med lymfoide og solide tumorer og patienter der fik en række kemoterapiregimer, herunder platinholdige og ikke-platinholdige regimer. I disse studier viste det sig, at epoetin alfa administreret 3 gange ugentlig eller 1 gang ugentlig øger hæmoglobin og nedsætter behovet for transfusion efter den første måneds behandling af anæmiske cancerpatienter. I nogle studier blev den dobbeltblinde fase efterfulgt af en åben fase, hvor alle patienter fik epoetin alfa, og der blev observeret vedligeholdelse af virkningen.

Den foreliggende dokumentation tyder på, at patienter med hæmatologiske maligniteter og solide tumorer responderer på tilsvarende vis på epoetin alfa-terapi, og at patienter med eller uden tumorinfiltration af knoglemarven responderer i samme grad på epoetin alfa-terapi. Sammenlignelig intensitet af kemoterapi i grupperne, der fik epoetin alfa og placebo i de kemoterapeutiske studier, blev påvist pga. et tilsvarende område under tidskurven for neutrofile hos patienter behandlet med epoetin alfa og placebo, og en tilsvarende andel af patienter i grupper, der fik epoetin alfa og placebobehandlede grupper, hvis absolutte neutrofiltal faldt til under 1000 og 500 celler/mikroliter.

I et prospektivt, randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret studie med 375 anæmiske patienter, med forskellige non-myeloide maligniteter, der var i behandling med ikke-platinholdige kemoterapeutika, sås en signifikant reduktion af anæmi-relaterede følger (f.eks. træthed, nedsat energi og nedsat aktivitet) målt ved hjælp af følgende redskaber og skalaer: Den generelle skala i *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An)*, *FACT-An* trætheds-skalaen, og *CLAS*-skalaen (*Cancer Linear Analogue Scale*). To andre, mindre, randomiserede placebokontrollerede undersøgelser viste ingen signifikant forbedring i livskvalitetsparametre på henholdsvis *EORTC-QLQ-C30*- og *CLAS*-skalaen.

Overlevelse og tumorprogression er blevet undersøgt i fem store kontrollerede studier, med et samlet antal patienter på 2833, af hvilke fire var dobbeltblinde, placebokontrollerede studier og et var et open-labelstudie. Studierne rekrutterede enten patienter, der var i behandling med kemoterapi (to studier) eller anvendte patientpopulationer, hos hvilke erythropoiesestimulerende midler ikke var indiceret: anæmi hos cancerpatienter, der ikke fik kemoterapi, og patienter med hoved- og halscancer, der fik strålebehandling. Den ønskede koncentration af hæmoglobin i to af studierne var >13 g/dl, og i de resterende tre studier var den 12-14 g/dl. I det åbne studie var der ingen forskel i den samlede overlevelse mellem patienter behandlet med rekombinant human erythropoietin og kontrollen. I de fire placebokontrollerede studier var hazard ratio for samlet overlevelse mellem 1,25 og 2,47 til fordel for kontrollen. Disse studier viste en konsekvent uforklarlig statistisk signifikant overmortalitet hos patienter, der havde anæmi i forbindelse med forskellige almindelige cancerformer, der modtog rekombinant human erythropoietin sammenlignet med kontrol. Den samlede overlevelse i studierne kunne ikke fyldestgørende forklares ved forskellene i hyppigheden af trombose og relaterede komplikationer mellem de patienter, der fik rekombinant human erythropoietin og de patienter, der var i kontrolgruppen.

Der er også udført en analyse af patientdata fra mere end 13.900 cancerpatienter, der fik kemoterapi, strålebehandling, kemoterapi + strålebehandling eller ingen behandling, i 53 kontrollerede kliniske studier med flere epoetiner. En metaanalyse af data for total overlevelse gav et punkttestimat af risikoforholdet på 1,06 til fordel for kontrolpersonerne (95 % CI: 1,00, 1,12; 53 studier og 13.933 patienter), og for de cancerpatienter, der fik kemoterapi, var risikoforholdet for total overlevelse 1,04 (95 % CI: 0,97, 1,11; 38 studier og 10.441 patienter). Desuden viser metaanalyserne konsekvent en signifikant øget relativ risiko for tromboemboliske komplikationer hos cancerpatienter, der fik rekombinant human erythropoietin (se pkt. 4.4).

Der blev udført et randomiseret, åbent multicenterstudie med 2.098 anæmiske kvinder med metastatisk brystcancer, som fik første-linje eller anden-linje kemoterapi. Der var tale om et non-inferioritetsstudie beregnet på at udelukke en 15 % stigning i risikoen for tumorprogression eller død ved epoetin alfa plus standardbehandling sammenlignet med standardbehandling alene. Ved cutoff for kliniske data var median progressionsfri overlevelse baseret på investigators vurdering af sygdomsprogression 7,4 måneder i hver arm (HR 1,09, 95 % CI: 0,99, 1,20), hvilket indikerer, at studiet ikke nåede sit mål. Signifikant færre patienter fik erythrocyttransfusioner i epoetin alfa plus standardbehandlingsarmen (5,8 % mod 11,4 %). Men der var signifikant flere patienter, der havde trombotiske vaskulære hændelser i epoetin alfa plus standardbehandlingsarmen (2,8 % mod 1,4 %). Ved den endelige analyse var der indberettet 1.653 dødsfald. Median samlet overlevelse i gruppen, der blev behandlet med epoetin alfa plus standardbehandling, var 17,8 måneder sammenlignet med 18,0 måneder i gruppen, der alene fik standardbehandling (HR 1,07, 95 % CI: 0,97, 1,18). Median tid til progression baseret på investigators vurdering af sygdomsprogression var 7,5 måneder i gruppen, der fik epoetin alfa plus standardbehandling, og 7,5 måneder i gruppen, der fik standardbehandling (HR 1,099, 95 % CI: 0,998, 1,210). Median tid til progression baseret på en uafhængig vurderingskomité (IRC) vurdering af sygdomsprogression var 8,0 måneder i gruppen, der blev behandlet med epoetin alfa plus standardbehandling, og 8,3 måneder i gruppen, der fik standardbehandling (HR 1,033, 95 % CI: 0,924, 1,156).

Autologt prædonationsprogram

Virksomheden af epoetin alfa til at fremme autolog bloddonation hos patienter med lave hæmatokritværdier (≤ 39 % og ingen underliggende anæmi pga. jernmangel), som skulle gennemgå en planlagt større ortopædisk operation, blev evalueret i et dobbeltblindt, placebo-

kontrolleret studie, der omfattede 204 patienter, og et enkeltblindt placebokontrolleret studie med 55 patienter.

I det dobbeltblinde studie fik patienterne epoetin alfa 600 IE/kg eller placebo intravenøst en gang dagligt hver 3. til hver 4. dag i 3 uger (6 doser i alt). I gennemsnit var de patienter, der fik epoetin alfa, i stand til at prædonere signifikant flere enheder blod (4,5 enheder) end placebobehandlede patienter (3,0 enheder).

I det enkeltblinde studie fik patienterne epoetin alfa 300 IE/kg eller 600 IE/kg eller placebo intravenøst en gang dagligt hver 3. til hver 4. dag i 3 uger (6 doser i alt). De patienter, der fik epoetin alfa, var også i stand til at prædonere signifikant flere enheder blod (epoetin alfa 300 IE/kg = 4,4 enheder; epoetin alfa 600 IE/kg = 4,7 enheder) end placebobehandlede patienter (2,9 enheder).

Epoetin alfa-behandling nedsatte risikoen for eksponering for allogent blod med 50 % sammenlignet med patienter, der ikke fik epoetin alfa.

Større elektiv ortopædkirurgi

Virkningen af epoetin alfa (300 IE/kg eller 100 IE/kg) på eksponeringen for allogent blodtransfusion blev evalueret i et placebokontrolleret, dobbeltblindt klinisk studie af voksne patienter uden jernmangel med planlagt større elektiv ortopædisk hofte- eller knæoperation. Epoetin alfa blev administreret subkutant i 10 dage før operationen, på operationsdagen og i 4 dage efter operationen. Patienterne blev inddelt efter deres hæmoglobinværdi ved baseline (≤ 10 g/dl, >10 til ≤ 13 g/dl og >13 g/dl).

Epoetin alfa 300 IE/kg nedsatte risikoen for allogent transfusion signifikant hos patienter der inden behandlingen havde hæmoglobin >10 til ≤ 13 g/dl. 16 % der fik epoetin alfa 300 IE/kg, 23 % der fik epoetin alfa 100 IE/kg og 45 % af placebobehandlede patienter fik brug for transfusion.

I et åbent, parallelgruppestudie med voksne forsøgspersoner uden jernmangel og med hæmoglobin på ≥ 10 til ≤ 13 g/dl, som skulle gennemgå en planlagt større ortopædisk hofte- eller knæoperation, blev epoetin alfa 300 IE/kg subkutant dagligt i 10 dage før operationen, på operationsdagen og i 4 dage efter operationen sammenlignet med epoetin alfa 600 IE/kg subkutant ugentlig i 3 uger før operationen og på operationsdagen.

Fra før behandlingen til før operationen var middelstigningen i hæmoglobin i gruppen, der fik 600 IE/kg ugentlig (1,44 g/dl), dobbelt så stor som observeret i gruppen, der fik 300 IE/kg dagligt (0,73 g/dl). Middelværdierne for hæmoglobin var omtrent de samme i de to behandlingsgrupper under hele perioden efter operationen.

Det erytopoietiske respons observeret i begge behandlingsgrupper resulterede i sammenlignelige transfusionsrater (16 % i gruppen, der fik 600 IE/kg ugentlig, og 20 % i gruppen der fik 300 IE/kg dagligt).

Behandling af voksne patienter med lavrisiko- eller intermediær-1-risiko-MDS

Et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenter-studie evaluerede virkningen og sikkerheden af epoetin alfa hos voksne forsøgspersoner med anæmi med lavrisiko- eller intermediær-1-risiko-MDS.

Patienterne blev stratificeret efter serumerythropoetinkoncentration (sEPO) og forudgående transfusionsstatus ved screening. De væsentligste karakteristika ved baseline for stratum <200 mE/ml ses i nedenstående tabel.

Karakteristika ved baseline for patienter med sEPO <200 mE/ml ved screening

| | | Randomiseret | |
|-------------------------------|----------------------------|-----------------|--------------|
| | | Epoetin alfa | Placebo |
| Total (N) ^b | | 85 ^a | 45 |
| Screening sEPO <200 mE/ml (N) | | 71 | 39 |
| Hæmoglobin (g/l) | | | |
| N | | 71 | 39 |
| | Middel | 92,1 (8,57) | 92,1 (8,51) |
| | Median | 94,0 | 96,0 |
| | Interval | (71, 109) | (69, 105) |
| | 95 % CI for middel | (90,1, 94,1) | (89,3, 94,9) |
| Forudgående transfusioner | | | |
| N | | 71 | 39 |
| Ja | | 31 (43,7%) | 17 (43,6%) |
| | ≤ 2 erytrocyt-enheder | 16 (51,6%) | 9 (52,9%) |
| | >2 og ≤4 erytrocyt-enheder | 14 (45,2%) | 8 (47,1%) |
| | >4 erytrocyt-enheder | 1 (3,2%) | 0 |
| Nej | | 40 (56,3%) | 22 (56,4%) |

^a Der forelå ingen sEPO-data for én patient

^b i stratum med ≥200 mE/ml var der 13 patienter i epoetin alfa-gruppen og 6 patienter i placebogruppen

Erytroidrespons blev defineret i henhold til IWG's kriterier fra 2006 (International Working Group) som en stigning i hæmoglobin ≥ 1,5 g/dl i forhold til baseline eller en reduktion i erytrocytenheder transfunderet med et absolut tal på mindst 4 enheder hver 8. uge sammenlignet med de 8 uger før baseline, og en responsvarighed på mindst 8 uger.

Erytroidrespons i løbet af de første 24 uger af studiet blev påvist hos 27/85 (31,8 %) af forsøgspersonerne i epoetin alfa-gruppen sammenlignet med 2/45 (4,4 %) af forsøgspersonerne i placebogruppen ($p < 0,001$). Alle responderende forsøgspersoner var i stratum med sEPO <200 mE/ml under screening. I dette stratum udviste 20/40 (50 %) af patienterne uden forudgående transfusion erytroidrespons i løbet af de første 24 uger sammenlignet med 7/31 (22,6 %) af patienterne med forudgående transfusion (to patienter med forudgående transfusion nåede det primære endepunkt baseret på en reduktion af transfunderede erytrocytenheder med et absolut antal på mindst 4 enheder hver 8. uge sammenlignet med de 8 uger forud for baseline).

Den mediane tid fra baseline til første transfusion var statistisk signifikant længere i epoetin alfa-gruppen sammenlignet med placebo (49 *versus* 37 dage; $p = 0,046$). Efter 4 uger med behandling øgedes tiden til første transfusion yderligere i epoetin alfa-gruppen (142 *versus* 50 dage, $p = 0,007$). Procentdelen af patienter, som fik transfusion i epoetin alfa-gruppen faldt fra 51,8 % i de 8 uger før baseline til 24,7 % mellem uge 16 og 24 sammenlignet med placebogruppen, for hvem transfusionsraten steg fra 48,9 % til 54,1 % i de samme perioder.

Pædiatrisk population

Kronisk nyresvigt

Epoetin alfa blev evalueret i et åbent, ikke-randomiseret klinisk studie på 52 uger med åbent dosisinterval hos pædiatriske patienter med kronisk nyresvigt, der var i hæmodialyse. Median alder for patienterne i studiet var 11,6 år (interval 0,5-20,1 år).

Epoetin alfa 75 IE/kg/uge blev administreret intravenøst fordelt på 2-3 doser efter dialysen og blev titreret med 75 IE/kg/uge med 4 ugers interval (op til maksimalt 300 IE/kg/uge) for at opnå en stigning på 1 g/dl/måned i hæmoglobin. Den ønskede koncentration af hæmoglobin var 9,6-11,2 g/dl. 81 % af patienterne opnåede hæmoglobinkoncentrationsniveauet. Den mediane tid til målniveauet var 11 uger, og den mediane dosis ved målniveauet var 150 IE/kg/uge. Blandt dem, der nåede målniveauet, gjorde 90 % af patienterne det ved hjælp af 3 ugentlige doser.

Efter 52 uger fortsatte 57 % af patienterne i studiet, hvor de fik en median dosis på 200 IE/kg/uge.

Kliniske data med subkutan administration til børn er begrænsede. I 5 små ikke-kontrollerede open-label-studier (antal patienter spændte fra 9-22, total N=72), blev epoetin alfa administreret subkutan til børn med startdoser på 100 IE/kg/uge til 150 IE/kg/uge med mulighed for at øge dosis op til 300 IE/kg/uge. I disse studier var de fleste patienter præ-dialysepatienter (N=44), 27 patienter fik peritonealdialyse og 2 fik hæmodialyse. Patienterne var i alderen 4 måneder til 17 år. Samlet set har disse studier metodemæssige begrænsninger, men behandlingen var forbundet med positive trends mod højere hæmoglobinniveauer. Der blev ikke indberettet nogen uventede bivirkninger (se pkt. 4.2).

Kemoterapiinduceret anæmi

Epoetin alfa 600 IE/kg (administreret intravenøst eller subkutan en gang om ugen) er blevet evalueret i et randomiseret, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret studie over 16 uger samt i et randomiseret, kontrolleret open-label-studie over 20 uger med anæmiske pædiatriske patienter, som fik myelosuppressiv kemoterapi til behandling af forskellige pædiatriske non-myeloide maligniteter.

I studiet over 16 uger (n=222) var der for patienter, som blev behandlet med epoetin alfa, ingen statistisk signifikant virkning på patientindberettede eller forældreindberettede resultater af Paediatric Quality of Life Inventory eller Cancer Module i forhold til placebo (primært effektendepunkt). Desuden var der ingen statistisk forskel i andelen af patienter, der krævede transfusioner af pakkede erythrocytter mellem epoetin alfa-gruppen og placebo-gruppen.

I studiet over 20 uger (n=225), observeredes der ingen signifikant forskel i det primære effektendepunkt, dvs. andelen af patienter, der krævede en transfusion af erythrocytter efter dag 28 (62 % af epoetin alfa-patienter kontra 69 % af patienter i standardbehandling).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Efter en subkutan injektion epoetin alfa nås maksimal serumkoncentration 12-18 timer efter indgift. Der forekom ikke akkumulation efter subkutan administration af gentagne doser på 600 IE/kg om ugen.

Den absolutte biotilgængelighed af epoetin alfa som subkutan injektion er ca. 20 % hos raske forsøgspersoner.

Fordeling

Den gennemsnitlige fordelingsvolumen var 49,3 ml/kg efter intravenøse doser på 50 og 100 IE/kg hos raske forsøgspersoner. Efter intravenøs administration af epoetin alfa hos forsøgspersoner med kronisk nyresvigt lå fordelingsvolumenet henholdsvis i intervallet 57-107 ml/kg efter en enkelt dosis (12 IE/kg) og 42-64 ml/kg efter gentagne doser (48-192 IE/kg). Fordelingsvolumenet er således lidt større end det intravasale rum.

Elimination

Efter intravenøs administration af gentagne doser epoetin alfa er halveringstiden ca. 4 timer hos raske forsøgspersoner. Efter subkutan administration estimeres halveringstiden til at være ca. 24 timer hos raske forsøgspersoner.

Middelværdierne for CL/F ved regimer på 150 IE/kg 3 gange ugentlig og 40.000 IE en gang ugentlig hos raske forsøgspersoner var henholdsvis 31,2 og 12,6 ml/time/kg. Middelværdierne for CL/F ved regimer på 150 IE/kg 3 gange ugentlig og 40.000 IE en gang ugentlig hos anæmiske forsøgspersoner med cancer var henholdsvis 45,8 og 11,3 ml/time/kg. Hos de fleste anæmiske forsøgspersoner med cancer, der fik serier med kemoterapi, var CL/F lavere efter subkutane doser på 40.000 IE en gang ugentlig og 150 IE/kg 3 gange ugentlig sammenlignet med værdierne hos raske forsøgspersoner.

Linearitet/non-linearitet

Hos raske forsøgspersoner observeredes en dosisproportional stigning i serumkoncentrationen af epoetin alfa efter intravenøs administration af 150 og 300 IE/kg 3 gange ugentlig. Subkutan administration af en enkelt dosis epoetin alfa på 300-2400 IE/kg resulterede i et lineært forhold mellem C_{max} og dosis og mellem middel-AUC og dosis. Hos raske forsøgspersoner sås et omvendt forhold mellem tilsyneladende clearance og dosis.

I studier, der undersøgte en udvidelse af dosisintervallet (40.000 IE en gang om ugen og 80.000, 100.000 og 120.000 IE to gange om ugen), observeredes et lineært, men ikke dosisproportionalt forhold mellem middel- C_{max} og dosis og mellem middel-AUC og dosis ved steady state.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Epoetin alfa udviser dosisrelaterede virkninger på de hæmatologiske parametre, som er uafhængig af administrationsvejen.

Pædiatrisk population

Der er rapporteret en halveringstid på ca. 6,2-8,7 timer hos pædiatriske forsøgspersoner med kronisk nyresvigt efter intravenøs administration af gentagne doser epoetin alfa. Epoetin alfas farmakokinetiske profil hos børn og unge synes at svare til profilen hos voksne.

Der foreligger begrænsede farmakokinetiske data om neonatale patienter.

Et studie med 7 præmature neonatale patienter med meget lav fødselsvægt og 10 raske voksne, som fik intravenøs erythropoietin, tyder på, at fordelingsvolumen var omtrent 1,5 til 2 gange højere hos de præmature neonatale patienter end hos de raske voksne, og at clearance var omtrent 3 gange højere hos præmature neonatale patienter end hos raske voksne.

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med kronisk nyresvigt er halveringstiden af intravenøst administreret epoetin alfa lettere forlænget, med ca. 5 timer, i forhold til hos raske forsøgspersoner.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

I toksikologiske studier med gentagne doser i hunde og rotter, men ikke i aber, var behandling med epoetin alfa forbundet med subklinisk knoglemarvsfibrose (knoglemarvsfibrose er en kendt komplikation til kronisk nyresvigt hos mennesker og kan muligvis relateres til sekundær hyperparatyroidisme eller ukendte faktorer. Forekomsten af knoglemarvsfibrose blev ikke forøget i et studie af hæmodialysepatienter behandlet med epoetin alfa i tre år, sammenlignet med en kontrolgruppe af dialysepatienter, som ikke blev behandlet med epoetin alfa).

Epoetin alfa inducerer ikke bakteriel genmutation (Ames Test), kromosomafvigelse i patedyrsceller, kernelegemer hos mus eller genmutation ved HGPRT-locus.

Der er ikke udført langtids-karcinogenicitetsstudier. Modstridende rapporter i litteraturen baseret på *in vitro*-resultater fra humane tumorprøver tyder på, at erythropoietiner kan spille en rolle som tumorproliferatorer. Dette er af usikker betydning i den kliniske praksis.

I cellekulturer fra humane knoglemarvsceller stimulerer epoetin alfa specifikt erythropoiese uden påvirkning af leukopoiese. Det var ikke muligt at påvise cytotoxiske virkninger af epoetin alfa på knoglemarvsceller.

Dyrestudier har påvist, at epoetin alfa nedsætter føtal legemsvægt, forsinker ossifikation og øger fosterdødelighed, når det gives i ugentlige doser på ca. 20 gange den anbefalede ugentlige dosis til mennesker. Disse ændringer udlægges som sekundære til nedsat vægtstigning hos moderdyret, og relevansen for mennesker er ukendt på grund af de terapeutiske dosisniveauer.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Polysorbat 80

Glycin

Vand til injektionsvæsker

Natriumdihydrogenphosphatdihydrat

Dinatriumphosphatdihydrat

Natriumchlorid

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler.

6.3 Opbevaringstid

18 måneder.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Dette temperaturinterval bør nøje overholdes indtil administration af lægemidlet til patienten. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Må ikke nedfryses eller omrystes.

Ved ambulat behandling kan lægemidlet tages ud af køleskabet uden at sættes tilbage og opbevares ved temperaturer under 25 °C i maksimum 3 dage. Hvis lægemidlet ikke er blevet brugt ved udgangen af denne periode, skal det bortskaffes.

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

Eprex 2.000 IE/ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

0,5 ml (1.000 IE) opløsning til injektion i en fyldt sprøjte (type I glas) med stempel (teflonbelagt gummihætte) og kanyle med en kanylehætte (foringen indeholder tørt naturgummi [et derivat af latex] med polypropylenlåg) og en PROTECS™ kanylebeskyttelses-anordning (polycarbonat) fastgjort på sprøjten - i pakninger a 6 stk.

Eprex 4.000 IE/ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

0,5 ml (2.000 IE) opløsning til injektion i en fyldt sprøjte (type I glas) med stempel (teflonbelagt gummihætte) og kanyle med en kanylehætte (foringen indeholder tørt naturgummi [et derivat af latex] med polypropylenlåg) og en PROTECS™ kanylebeskyttelses-anordning (polycarbonat) fastgjort på sprøjten - i pakninger a 6 stk.

Eprex 10.000 IE/ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

0,3 ml (3.000 IE) opløsning til injektion i en fyldt sprøjte (type I glas) med stempel (teflonbelagt gummihætte) og kanyle med en kanylehætte (foringen indeholder tørt naturgummi [et derivat af latex] med polypropylenlåg) og en PROTECS™ kanylebeskyttelses-anordning (polycarbonat) fastgjort på sprøjten - i pakninger a 6 stk.

0,4 ml (4.000 IE) opløsning til injektion i en fyldt sprøjte (type I glas) med stempel (teflonbelagt gummihætte) og kanyle med en kanylehætte (foringen indeholder tørt naturgummi [et derivat af latex] med polypropylenlåg) og en PROTECS™ kanylebeskyttelses-anordning (polycarbonat) fastgjort på sprøjten - i pakninger a 6 stk.

0,5 ml (5.000 IE) opløsning til injektion i en fyldt sprøjte (type I glas) med stempel (teflonbelagt gummihætte) og kanyle med en kanylehætte (foringen indeholder tørt naturgummi [et derivat af latex] med polypropylenlåg) og en PROTECS™ kanylebeskyttelses-anordning (polycarbonat) fastgjort på sprøjten - i pakninger a 6 stk.

0,6 ml (6.000 IE) opløsning til injektion i en fyldt sprøjte (type I glas) med stempel (teflonbelagt gummihætte) og kanyle med en kanylehætte (foringen indeholder tørt naturgummi [et derivat af latex] med polypropylenlåg) og en PROTECS™ kanylebeskyttelses-anordning (polycarbonat) fastgjort på sprøjten - i pakninger a 6 stk.

0,8 ml (8.000 IE) opløsning til injektion i en fyldt sprøjte (type I glas) med stempel (teflonbelagt gummihætte) og kanyle med en kanylehætte (foringen indeholder tørt naturgummi [et derivat af latex] med polypropylenlåg) og en PROTECS™ kanylebeskyttelses-anordning (polycarbonat) fastgjort på sprøjten - i pakninger a 6 stk.

1,0 ml (10.000 IE) opløsning til injektion i en fyldt sprøjte (type I glas) med stempel (teflonbelagt gummihætte) og kanyle med en kanylehætte (foringen indeholder tørt naturgummi [et derivat af latex] med polypropylenlåg) og en PROTECS™ kanylebeskyttelses-anordning (polycarbonat) fastgjort på sprøjten - i pakninger a 6 stk.

Eprex 40.000 IE/ml injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

0,5 ml (20.000 IE) opløsning til injektion i en fyldt sprøjte (type I glas) med stempel (teflonbelagt gummihætte) og kanyle med en kanylehætte (foringen indeholder tørt naturgummi [et

derivat af latex] med polypropylenlåg) og en PROTECS™ kanylebeskyttelsesordning (polycarbonat) fastgjort på sprøjten - i pakninger a 1, 4 eller 6 stk.

0,75 ml (30.000 IE) opløsning til injektion i en fyldt sprøjte (type I glas) med stempel (teflonbelagt gummihætte) og kanyle med en kanylehætte (foringen indeholder tørt naturgummi [et derivat af latex] med polypropylenlåg) og en PROTECS™ kanylebeskyttelsesordning (polycarbonat) fastgjort på sprøjten - i pakninger a 1, 4 eller 6 stk.

1,0 ml (40.000 IE) opløsning til injektion i en fyldt sprøjte (type I glas) med stempel (teflonbelagt gummihætte) og kanyle med en kanylehætte (foringen indeholder tørt naturgummi [et derivat af latex] med polypropylenlåg) og en PROTECS™ kanylebeskyttelsesordning (polycarbonat) fastgjort på sprøjten - i pakninger a 1, 4 eller 6 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Lægemidlet må ikke anvendes, men skal bortskaffes

- hvis forseglingen er brudt
- hvis væsken har ændret farve, eller der flyder partikler i den
- hvis der er mistanke eller vished om, at lægemidlet ved en fejltagelse har været nedfrosset
- hvis der har været køleskabssvigt.

Dette lægemiddel er til engangsbrug. Tag kun én dosis Eprex fra hver sprøjte. Hvis der kun skal bruges en del af dosis fra injektionssprøjten, skal låget fjernes, stemplet skubbes op til det ønskede inddelingsmærke og den uønskede mængde opløsning fjernes før injektionen. Se pkt. 3 i indlægssedlen: "Sådan skal du bruge Eprex (Vejledning i, hvordan du selv injicerer Eprex)".

De fyldte sprøjter har en PROTECS™ kanylebeskyttelsesordning, der forhindrer kanylestikskader efter brug. Se indlægssedlen for udførlige instruktioner i brug og håndtering af fyldte sprøjter med PROTECS™ kanylebeskyttelsesordning.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Janssen-Cilag A/S
Bregnerødvej 133
3460 Birkerød

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

| | |
|--|-------|
| 2.000 IE/ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte: | 13181 |
| 4.000 IE/ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte: | 13182 |
| 10.000 IE/ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte: | 13183 |
| 40.000 IE/ml injektionsvæske, opløsning i fyldt sprøjte: | 38632 |

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

22. november 1990

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

23. august 2021