

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Eprex 2000 IU/ml, 4000 IU/ml, 10 000 IU/ml og 40 000 IU/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Eprex 2000 IU/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Epoetin alfa 2000 IU/ml (16,8 mikrogram per ml), produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi

En ferdigfylt sprøyte á 0,5 ml inneholder 1000 IU (8,4 mikrogram) epoetin alfa

Eprex 4000 IU/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Epoetin alfa 4000 IU/ml (33,6 mikrogram per ml), produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi

En ferdigfylt sprøyte á 0,5 ml inneholder 2000 IU (16,8 mikrogram) epoetin alfa

Eprex 10 000 IU/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Epoetin alfa 10 000 IU/ml (84,0 mikrogram per ml), produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi

En ferdigfylt sprøyte á 0,3 ml inneholder 3000 IU (25,2 mikrogram) epoetin alfa
En ferdigfylt sprøyte á 0,4 ml inneholder 4000 IU (33,6 mikrogram) epoetin alfa
En ferdigfylt sprøyte á 0,5 ml inneholder 5000 IU (42,0 mikrogram) epoetin alfa
En ferdigfylt sprøyte á 0,6 ml inneholder 6000 IU (50,4 mikrogram) epoetin alfa
En ferdigfylt sprøyte á 0,8 ml inneholder 8000 IU (67,2 mikrogram) epoetin alfa
En ferdigfylt sprøyte á 1,0 ml inneholder 10 000 IU (84,0 mikrogram) epoetin alfa

Eprex 40 000 IU/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Epoetin alfa 40 000 IU/ml (336,0 mikrogram per ml), produsert i ovarieceller fra kinesisk hamster ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi.

En ferdigfylt sprøyte á 0,5 ml inneholder 20 000 IU (168,0 mikrogram) epoetin alfa
En ferdigfylt sprøyte á 0,75 ml inneholder 30 000 IU (252,0 mikrogram) epoetin alfa
En ferdigfylt sprøyte á 1,0 ml inneholder 40 000 IU (336,0 mikrogram) epoetin alfa

Hjelpestoff(er) med kjent effekt

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, dvs. så godt som "natriumfritt".

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se punkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

Klar, fargeløs væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Eprex er indisert til behandling av symptomatisk anemi ved kronisk nyresvikt (chronic renal failure-CRF):

- hos voksne og barn i alderen 1 til 18 år i hemodialyse og voksne pasienter i peritonealdialyse.
- hos voksne med nedsatt nyrefunksjon, som ennå ikke har påbegynt dialysebehandling, til behandling av alvorlig, renal anemi med ledsagende kliniske symptomer hos pasienter.

Eprex er indisert til voksne som får kjemoterapi mot solide tumores, malignt lymfom eller myelomatose, og hvor det foreligger risiko for transfusjon vurdert ut fra pasientens generelle status (for eksempel kardiovaskulær status, eksisterende anemi før start av kjemoterapi), til behandling av anemi, og for å redusere behovet for blodtransfusjoner.

Eprex er indisert til voksne i et predonasjonsprogram for å øke utbyttet av autolog bloddonasjon. Behandling bør kun gis til pasienter med moderat anemi (hemoglobinkonsentrasjon i området mellom 10 og 13 g/dl [6,2 til 8,1 mmol/l], og uten jernmangel) dersom andre blodbesparende prosedyrer ikke er tilgjengelige eller tilstrekkelige, når et stort elektivt kirurgisk inngrep krever større mengder blod (fire eller flere enheter blod til kvinner eller fem eller flere enheter til menn).

Eprex er indisert til voksne pasienter uten jernmangel før større elektiv ortopedisk kirurgi, med forventet høy risiko for transfusjonskomplikasjoner, for å redusere eksponering for allogen blodtransfusjon. Bruk bør begrenses til pasienter med moderat anemi (f.eks. hemoglobinkonsentrasjon i området mellom 10 og 13 g/dl) som ikke har tilgang til et predonasjonsprogram og med forventet moderat blodtap (900 til 1800 ml).

Eprex er indisert til behandling av symptomatisk anemi (hemoglobinkonsentrasjon ≤ 10 g/dl) hos voksne med lav- eller middels-1-risiko primært myelodysplastisk syndrom (MDS) som har lav serumerytropoetin (<200 mU/ml).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Alle andre årsaker til anemi (jern-, folat- eller vitamin B₁₂-mangel, aluminiumintoksikasjon, infeksjon eller inflammasjon, blodtap, hemolyse og enhver form for benmargsfibrose) bør undersøkes og behandles før start av behandling med epoetin alfa, og når det besluttes å øke dosen. For å sikre optimal respons på epoetin alfa bør en forsikre seg om at pasienten har adekvate jerndepoter og gi jerntilskudd ved behov (se pkt. 4.4).

Behandling av symptomatisk anemi hos voksne med kronisk nyresvikt

Symptomer på anemi og følgesykdommer av anemien, kan variere med alder, kjønn og andre samtidige medisinske tilstander. Det er nødvendig at en lege vurderer den enkelte pasients kliniske forløp og tilstand.

Anbefalt ønsket hemoglobinkonsentrasjon er i området mellom 10 g/dl og 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmol/l). Eprex bør administreres enten subkutan eller intravenøst for å øke hemoglobin til høyst 12 g/dl (7,5 mmol/l). En økning i hemoglobinet på mer enn 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løpet av en periode på fire uker, bør unngås. Dersom det skjer, bør dosen justeres i henhold til gitte retningslinjer.

På grunn av variabilitet hos den enkelte pasient, kan det sporadisk observeres individuelle hemoglobinverdier over og under ønsket hemoglobinkonsentrasjonsområde. Med tanke på en hemoglobinkonsentrasjon i området 10 g/dl (6,2 mmol/l) til 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal det tas hensyn til mulige variasjoner i hemoglobinverdiene ved dosejusteringen.

Et vedvarende hemoglobinnivå over 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør unngås. Dersom hemoglobinet øker med mer enn 2 g/dl (1,25 mmol/l) pr. måned, eller hvis hemoglobin overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal dosen med Eprex reduseres med 25 %. Dersom hemoglobinet overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l), må behandlingen avbrytes inntil verdien faller under 12 g/dl (7,5 mmol/l). Deretter gjenopptas behandlingen med en dosering tilsvarende 25 % lavere enn tidligere gitt dose.

Pasientene bør overvåkes nøye for å sikre at den laveste godkjente effektive dosen av Eprex blir brukt, for å gi tilstrekkelig kontroll med symptomene på anemi samtidig som en hemoglobinkonsentrasjon under eller på 12 g/dl (7,5 mmol/l) opprettholdes.

Det bør utvises forsiktighet ved doseøkning av erythropoiese-stimulerende legemidler (ESA) hos pasienter med kronisk nyresvikt. Hos pasienter med dårlig hemoglobinrespons på ESA bør alternative forklaringer for den dårlige responsen vurderes (se pkt. 4.4 og 5.1).

Behandling med Eprex inndeles i to stadier – korrigerings- og vedlikeholdsfasen.

Voksne hemodialysepasienter

Intravenøs administrasjon foretrekkes hos hemodialysepasienter med etablert intravenøs tilgang.

Korrigeringsfase

Startdosen er 50 IU/kg, 3 ganger pr. uke.

Om nødvendig økes eller reduseres dosen med 25 IU/kg (3 ganger pr. uke) til ønsket hemoglobinkonsentrasjon i området mellom 10 g/dl og 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmol/l) nås (dette bør gjøres i intervaller på minst 4 uker).

Vedlikeholdsfasen

Den anbefalte totale ukedosen er mellom 75 IU/kg og 300 IU/kg.

Relevant dosejustering skal foretas for å opprettholde hemoglobinverdier innenfor ønsket konsentrasjon i området mellom 10 g/dl og 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmol/l).

Pasienter med svært lav hemoglobin (<6 g/dl eller <3,75 mmol/l) i utgangspunktet kan ha behov for høyere vedlikeholdsdoser enn pasienter som i utgangspunktet har mindre alvorlig anemi (> 8 g/dl eller >5 mmol/l).

Voksne nyresviktpasienter som ennå ikke har påbegynt dialysebehandling

Eprex kan administreres subkutan hvis intravenøs tilgang ikke er etablert.

Korrigeringsfase

Startdosen er 50 IU/kg, 3 ganger per uke, om nødvendig etterfulgt av doseøkninger i steg på 25 IU/kg (3 ganger pr. uke) inntil ønsket mål er nådd (dette bør gjøres i intervaller på minst 4 uker).

Vedlikeholdsfase

I vedlikeholdsfasen kan Eprex administreres 3 ganger pr. uke, og ved subkutan administrasjon én gang ukentlig eller én gang annenhver uke.

Det bør foretas relevant justering av dose og doseringsintervall for å holde hemoglobin på ønsket nivå: hemoglobin mellom 10 g/dl og 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmol/l). Lengre doseringsintervall kan kreve økt dose.

Maksimaldosen bør ikke overstige 150 IU/kg, 3 ganger pr. uke, 240 IU/kg (inntil maksimalt 20.000 IU) én gang ukentlig eller 480 IU/kg (inntil maksimalt 40.000 IU) én gang annenhver uke.

Voksne peritonealdialysepasienter

Eprex kan administreres subkutan hvis intravenøs tilgang ikke er etablert.

Korrigeringsfase

Startdosen er 50 IU/kg, 2 ganger pr. uke.

Vedlikeholdsfase

Anbefalt vedlikeholdsdose er mellom 25 IU/kg og 50 IU/kg, 2 ganger pr. uke, fordelt på 2 like store injeksjoner.

Det bør foretas relevant justering av dose for å holde hemoglobin på ønsket nivå mellom 10 g/dl og 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmol/l).

Behandling av voksne pasienter med kjemoterapiindusert anemi

Symptomer på anemi og følgesykdommer av anemien, kan variere med alder, kjønn og andre samtidige medisinske tilstander. Det er nødvendig at en lege vurderer den enkelte pasientens kliniske forløp og tilstand.

Eprex bør administreres til pasienter med anemi (f.eks. hemoglobinkonsentrasjon ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

Startdosen er 150 IU/kg subkutan, 3 ganger pr. uke.

Alternativ kan Eprex administreres med en startdose på 450 IU/kg subkutan én gang ukentlig.

Det bør foretas relevant justering av dose for å holde hemoglobinkonsentrasjonen innenfor ønsket konsentrasjon i området mellom 10 g/dl og 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmol/l).

På grunn av variabilitet hos den enkelte pasient kan det sporadisk observeres individuelle hemoglobinkonsentrasjoner over og under ønsket hemoglobinkonsentrasjonsområde. Med tanke på ønsket hemoglobinkonsentrasjon i området mellom 10 g/dl (6,2 mmol/l) og 12 g/dl (7,5 mmol/l), skal det tas hensyn til mulige variasjoner i hemoglobinverdiene ved dosetilpasningen. En vedvarende hemoglobinkonsentrasjon over 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør unngås. Veiledning for hensiktsmessig dosejustering hvis hemoglobinkonsentrasjonen overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) er gitt nedenfor.

Dosering med 150 IU/kg 3 ganger ukentlig eller 450 IU/kg én gang ukentlig beholdes hvis hemoglobinkonsentrasjonen øker med minst 1 g/dl (0,62 mmol/l) eller antall retikulytter øker

≥ 40000 celler/mikroliter over utgangsnivå etter 4 ukers behandling.

Dosen økes til 300 IU/kg 3 ganger ukentlig hvis økning i hemoglobinkonsentrasjonen er < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) og økning i antall retikulocytter < 40000 celler/mikroliter over utgangsnivå.

Dosering med 300 IU/kg 3 ganger ukentlig beholdes hvis økning i hemoglobinkonsentrasjonen er ≥ 1 g/dl ($\geq 0,62$ mmol/l) og økning i antall retikulocytter ≥ 40000 celler/mikroliter etter ytterligere 4 ukers behandling.

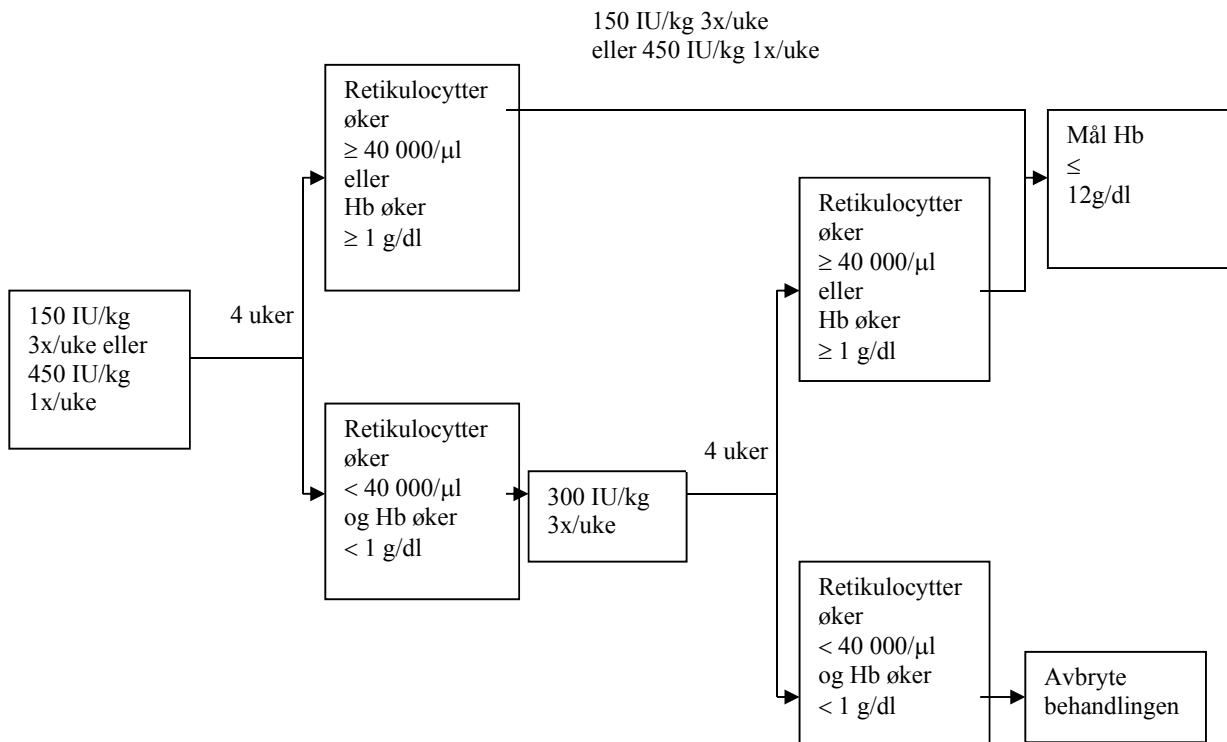
Respons er ikke sannsynlig, og behandling bør avbrytes, hvis økning i hemoglobinkonsentrasjonen er < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) og økning i antall retikulocytter < 40000 celler/mikroliter over utgangsnivå.

Dosejustering for å opprettholde hemoglobinkonsentrasjonen mellom 10 g/dl og 12 g/dl

Dersom hemoglobinkonsentrasjonen øker med mer enn 2 g/dl (1,25 mmol/l) per måned, eller hvis hemoglobinkonsentrasjonsnivået overstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), må Eprex-dosen reduseres med ca. 25 til 50 %.

Dersom hemoglobinkonsentrasjonsnivået overstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l), må behandlingen avbrytes inntil verdien faller under 12 g/dl (7,5 mmol/l). Deretter gjenopptas behandlingen med Eprex med en dosering tilsvarende 25 % lavere enn tidligere gitt dose.

Anbefalt doseringsregime er beskrevet i følgende diagram:



Pasientene bør overvåkes nøye for å sikre at den laveste godkjente dosen av erytropoesestimulerende midler (ESA) blir brukt for å gi tilstrekkelig kontroll med symptomene på anemi.

Behandling med Eprex bør pågå inntil 1 måned etter avsluttet kjemoterapi.

Behandling av voksne, kirurgiske pasienter i et autologt predonasjonsprogram

Pasienter med moderat anemi (hematokrit 33 til 39%) som skal donere ≥ 4 enheter blod bør behandles med Eprex 600 IU/kg intravenøst 2 ganger pr. uke i 3 uker før operasjonen. Eprex bør gis etter at bloddonasjon er avsluttet.

Behandling av voksne pasienter ved større elektiv ortopedisk kirurgi

Anbefalt dose er Eprex 600 IU/kg administrert subkutant én gang pr. uke i 3 påfølgende uker (dag -21, -14, -7) før operasjonen samt på selve operasjonsdagen.

Dersom det er medisinsk nødvendig å forkorte tiden før operasjonen til mindre enn 3 uker, administreres Eprex 300 IU/kg subkutant daglig i 10 påfølgende dager preoperativt, på operasjonsdagen og i 4 dager umiddelbart etter operasjonen.

Hvis Hb er 15 g/dl eller høyere i den preoperative perioden, skal behandlingen med Eprex avbrytes og ingen ytterligere doser administreres.

Behandling av voksne pasienter med lav- eller middels-1-risiko MDS

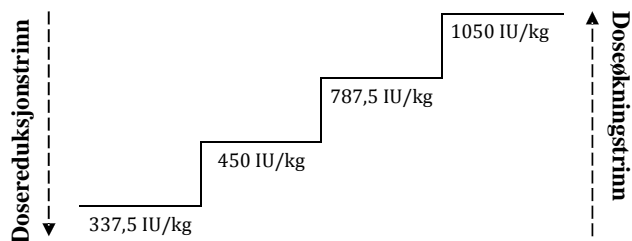
Eprex skal administreres til pasienter med symptomatisk anemi (f.eks. hemoglobinkonsentrasjon ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

Anbefalt startdose er Eprex 450 IU/kg (maksimal totaldose er 40 000 IU) administrert subkutant én gang pr. uke, med ikke mindre enn 5 dager mellom dosene.

Relevant dosejustering skal foretas for å opprettholde hemoglobinverdier innenfor ønsket konsentrasjon i området mellom 10 g/dl og 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmol/l). Det anbefales at innledende erytroidrespons vurderes 8 til 12 uker etter behandlingsstart. Doseøkninger og -reduksjoner skal foretas med ett doseringstrinn av gangen (se diagram nedenfor). En hemoglobinkonsentrasjon over 12 g/dl (7,5 mmol/l) bør unngås.

Doseøkning: Dosen bør ikke økes over maksimaldosen på 1050 IU/kg (totaldose 80 000 IU) pr. uke. Hvis pasienten mister respons eller hemoglobinkonsentrasjonen faller med ≥ 1 g/dl ved dosereduksjon, bør dosen økes med ett doseringstrinn. Det bør gå minst 4 uker mellom doseøkninger.

Tilbakeholdelse og reduksjon av dosen: Epoetin alfa skal holdes tilbake når hemoglobinkonsentrasjonen overskrider 12 g/dl (7,5 mmol/l). Når hemoglobinnivået er < 11 g/dl kan doseringen gjenopptas på samme doseringstrinn eller ett doseringstrinn lavere, basert på legens vurdering. Det bør vurderes å redusere dosen ett doseringstrinn dersom det oppstår en rask økning i hemoglobin (> 2 g/dl over 4 uker).



Anemisyntomer og sekvele kan variere med alder, kjønn og samtidige medisinske tilstander, og legevurdering av den enkelte pasients kliniske forløp og tilstand er nødvendig.

Pediatrisk populasjon

Behandling av symptomatisk anemi hos hemodialysepasienter med kronisk nyresvikt

Symptomer på anemi og følgesykdommer av anemien, kan variere med alder, kjønn og andre samtidige medisinske tilstander. Det er nødvendig at en lege vurderer den enkelte pasients kliniske forløp og tilstand.

For pediatriske pasienter er anbefalt ønsket hemoglobinkonsentrasjon i området mellom 9,5 g/dl og 11 g/dl (5,9 til 6,8 mmol/l). Eprex bør administreres for å øke hemoglobin til høyst 11 g/dl (6,8 mmol/l). En økning i hemoglobinet på mer enn 2 g/dl (1,25 mmol/l) i løpet av en periode på fire uker, bør unngås. Dersom det skjer, bør dosen justeres i henhold til gitte retningslinjer.

Pasientene bør overvåkes nøye for å sikre at den laveste godkjente dosen av Eprex blir brukt, for å gi tilstrekkelig kontroll med symptomene på anemi.

Behandling med Eprex inndeles i to stadier – korrigerings- og vedlikeholdsfasen.

Intravenøs administrasjon foretrekkes hos pediatriske hemodialysepasienter med etablert intravenøs tilgang.

Korrigeringsfase

Startdosen er 50 IU/kg intravenøst, 3 ganger pr. uke.

Om nødvendig økes eller reduseres dosen med 25 IU/kg (3 ganger pr. uke) til ønsket hemoglobinkonsentrasjon i området mellom 9,5 g/dl og 11 g/dl (5,9 til 6,8 mmol/l) nås (dette bør gjøres i intervaller på minst 4 uker).

Vedlikeholdsfasen

Relevant dosejustering skal foretas for å opprettholde hemoglobinverdier innenfor ønsket konsentrasjon i området mellom 9,5 g/dl og 11 g/dl (5,9 til 6,8 mmol/l).

Barn under 30 kg behøver generelt høyere vedlikeholdsdose enn barn over 30 kg og voksne. Pediatriske pasienter med svært lav hemoglobin (<6,8 g/dl eller <4,25 mmol/l) i utgangspunktet kan ha behov for høyere vedlikeholdsdoser enn pasienter som har høyere utgangsnivå (> 6,8 g/dl

eller >4,25 mmol/l).

Anemi hos pasienter med kronisk nyresvikt før oppstart av dialyse eller i peritonealdialyse

Sikkerhet og effekt av Eprex hos pasienter med kronisk nyresvikt og anemi før oppstart av dialyse eller i peritonealdialyse har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data for subkutan bruk av Eprex hos disse populasjonene er beskrevet i pkt. 5.1 men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Behandling av pediatriske pasienter med kjemoterapiindusert anemi

Sikkerhet og effekt av Eprex hos pediatriske pasienter som får kjemoterapi har ikke blitt fastslått (se pkt. 5.1).

Behandling av pediatriske, kirurgiske pasienter i et autologt predonasjonsprogram

Sikkerhet og effekt av Eprex hos pediatriske pasienter har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Behandling av pediatriske pasienter ved større elektiv ortopedisk kirurgi

Sikkerhet og effekt av Eprex hos pediatriske pasienter har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Nødvendige forholdsregler før håndtering eller administrering av legemidlet.

La Eprex sprøyten stå til den når romtemperatur før bruk. Dette tar vanligvis mellom 15 og 30 minutter.

Behandling av symptomatisk anemi hos voksne pasienter med kronisk nyresvikt

Intravenøs administrasjon av Eprex foretrekkes hos pasienter med kronisk nyresvikt hvor intravenøs tilgang er etablert (hemodialysepasienter).

I tilfeller hvor intravenøs tilgang ikke er etablert (pasienter som ennå ikke er i dialyse og peritonealdialysepasienter) kan Eprex administreres som en subkutan injeksjon.

Behandling av voksne pasienter med kjemoterapiindusert anemi

Eprex bør administreres som en subkutan injeksjon.

Behandling av voksne, kirurgiske pasienter i et autologt predonasjonsprogram

Eprex bør administreres intravenøst.

Behandling av voksne pasienter ved større elektiv ortopedisk kirurgi

Eprex bør administreres som en subkutan injeksjon.

Behandling av voksne pasienter med lav- eller middels-1-risiko MDS

Eprex bør administreres som en subkutan injeksjon.

Behandling av symptomatisk anemi hos pediatriske hemodialysepasienter med kronisk nyresvikt

Intravenøs administrasjon av Eprex foretrekkes hos pediatriske pasienter med kronisk nyresvikt hvor intravenøs tilgang er etablert (hemodialysepasienter).

Intravenøs administrasjon

Administreres over minst 1 til 5 minutter, avhengig av total dose. Ved hemodialyse kan en bolusinjeksjon gis under dialysen via en egnet veneport i dialyseslangen. Alternativt kan injeksjonen gis avslutningsvis via fistelnålen, etterfulgt av 10 ml isotont saltvann for å skylle tube samt sikre tilfredsstillende injeksjon av medikamentet (se Dosering, ***Voksne hemodialysepasienter***).

Dersom influensalignende symptomer opptrer, bør administrasjonstiden forlenges (se pkt. 4.8).

Eprex skal ikke gis som infusjon eller sammen med andre legemiddeloppløsninger.

Subkutan administrasjon

Som hovedregel bør maksimalt 1 ml oppløsning settes på hvert injeksjonssted. Ved større volum bør dosen fordeles med injeksjon på flere steder.

Injeksjoner bør gis i lår, overarm eller fremre bukvegg.

I situasjoner der legen bestemmer at en pasient eller omsorgsperson trygt kan administrere Eprex subkutan på egenhånd, bør det gis instruksjon om riktig dosering og administrasjonsmåte.

Som med alle injeksjonspreparater, må man sjekke at det ikke er partikler i oppløsningen eller fargeforandringer.

Graderingsmerker

Sprøyteetiketten har nummererte graderingsmerker til hjelp ved administrering av en partiell dose (se pkt. 6.6). Preparatet er imidlertid kun til engangsbruk. Det skal kun tas én dose av Eprex fra hver sprøyte.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter som utvikler erytroplasi under behandling med erytropoetin skal ikke bruke Eprex eller noe annet erytropoetin (se 4.4 Erytroplasi (*Pure Red Cell Aplasia*)).

Ukontrollert hypertensjon.

Alle kontraindikasjoner i forbindelse med autologe bloddonasjonsprogrammer skal overholdes for pasienter som behandles med Eprex.

Bruk av Eprex hos pasienter som skal gjennomgå en elektiv ortopedisk operasjon, og som ikke deltar i et autologt bloddonasjonsprogram, er kontraindisert hvis alvorlig koronarsykdom, perifer arteriell-, caroticus- eller cerebral karsykdom foreligger; dette inkluderer også pasienter med nylig gjennomgått hjerteinfarkt eller hjerneslag.

Kirurgiske pasienter som av forskjellige årsaker ikke kan motta tilstrekkelig tromboseprofylakse.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Hos alle pasienter som får epoetin alfa bør blodtrykk følges nøye og om nødvendig behandles. Epoetin alfa bør brukes med forsiktighet ved ubehandlet, utilfredsstillende kontrollert eller vanskelig regulerbar hypertensjon. Oppstart av, eller økt antihypertensiv behandling, kan være nødvendig. Hvis blodtrykket ikke kan kontrolleres, bør behandling med epoetin alfa stanses.

Hypertensiv krise med encefalopati og (epileptiske) anfall med behov for øyeblikkelig legehjelp og intensiv medisinsk behandling, har også forekommet ved behandling med epoetin alfa hos pasienter som tidligere hadde normalt eller lavt blodtrykk. Man bør være særlig oppmerksom på plutselig stikkende migrenelignende hodepine som et mulig varselssignal (se pkt. 4.8).

Epoetin alfa bør brukes med forsiktighet hos pasienter med epilepsi, anamnese med krampeanfall eller medisinske tilstander forbundet med disposisjon for krampeaktivitet, som CNS-infeksjoner og hjernemetastaser.

Epoetin alfa bør brukes med forsiktighet hos pasienter med kronisk leversvikt. Sikkerheten til epoetin alfa har ikke blitt fastslått hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Det er sett økt insidens av trombovaskulære hendelser (TVE) hos pasienter som får ESAs (se pkt. 4.8). Dette omfatter venøse og arterielle tromboser og emboli (inkludert noen med fatalt utfall), som dyp venetrombose, lungeemboli, retinal trombose og hjerteinfarkt. I tillegg har cerebrovaskulære hendelser (inkludert cerebralt infarkt, cerebral blødning og transitorisk iskemisk anfall) vært rapportert.

Risikoen for TVEs skal vurderes nøye opp mot fordelene ved behandling med epoetin alfa, spesielt hos pasienter med underliggende risikofaktorer for TVE, inkludert overvekt og anamnese med TVEs (f.eks. dyp venetrombose, lungeemboli og cerebrovaskulær hendelse).

Hemoglobinnivået bør overvåkes nøye hos alle pasienter på grunn av en mulig økt risiko for tromboemboliske hendelser og fatalt utfall når pasienter med hemoglobinnivåer som overstiger konsentrasjonsområdet for bruksindikasjonen behandles.

En moderat doseavhengig økning i antall trombocytter, men innenfor normalområdet, kan forekomme ved behandling med epoetin alfa. Økningen går tilbake ved fortsatt behandling. I tillegg er det rapportert om trombocyttemi over normalområdet. Trombocytter anbefales monitorert regelmessig de første 8 ukene av behandlingen.

Alle andre årsaker til anemi (jern-, folat- eller vitamin B₁₂-mangel, aluminiumintoksikasjon, infeksjon eller inflammasjon, blodtap, hemolyse og enhver form for benmargsfibrose) bør undersøkes og behandles før start av behandling med epoetin alfa, og når det besluttes å øke dosen. I de fleste tilfeller vil serum-ferritin synke samtidig med økning i hematokrit. For å sikre optimal respons på epoetin alfa bør en forsikre seg om at pasienten har adekvate jerndepoter og gi jerntilskudd ved behov (se pkt. 4.2):

- Pasienter med kronisk nyresvikt og serum-ferritin < 100 ng/ml bør få jerntilskudd (200 til 300 mg peroralt elementert jern pr. dag til voksne og 100 til 200 mg/dag til barn).
- Cancer-pasienter med transferrinmetning under 20 % bør få jerntilskudd (peroralt elementert jern 200 til 300 mg/dag).
- Pasienter i et autologt predonasjonsprogram bør få jerntilskudd (peroralt elementert jern

200 mg/dag) i flere uker før start av den autologe donasjonen, for å oppnå høye jerndepoter før start av behandling med epoetin alfa, og gjennom hele behandlingen med epoetin alfa.

- Pasienter som skal gjennomgå større elektiv ortopedisk kirurgi bør få jerntilskudd (peroralt elementært jern 200 mg/dag) gjennom hele behandlingen med epoetin alfa. Hvis mulig bør jerntilskudd gis før start av epoetin alfa-behandlingen for å oppnå tilstrekkelige jerndepoter.

Svært sjelden er det observert utvikling eller forverring av porfyri hos epoetin alfa-behandlede pasienter. Epoetin alfa bør brukes med forsiktighet hos pasienter med porfyri.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller dødelig, har blitt rapportert i forbindelse med epoetinbehandling. Mer alvorlige tilfeller har blitt observert med langtidsvirkende epoetiner.

Ved forskrivning bør pasientene bli informert om tegn og symptomer og behandlingen bør følges opp nøye med tanke på slike reaksjoner. Hvis tegn og symptomer på slike reaksjoner oppstår, bør Eprex seponeres umiddelbart og en alternativ behandling vurderes.

Hvis pasienten har utviklet en alvorlig hudreaksjon, som SJS eller TEN etter bruk av Eprex, så må ikke behandling med Eprex på noe tidspunkt startes opp igjen hos denne pasienten.

For å bedre erytropoesestimulerende midlers (ESAs) sporbarhet skal handelsnavnet og batchnummeret til foreskrevet ESA registreres (eller oppgis) i pasientjournalen.

Pasientene skal bare bytte fra en type ESA til en annen under egnet tilsyn.

Erytroaplasi (Pure Red Cell Aplasia = PRCA)

Antistoff-mediert erytroaplasi (PRCA) er rapportert etter måneder til år med epoetin alfa-behandling.

Tilfeller er også rapportert hos pasienter med hepatitt C behandlet med interferon og ribavirin, når ESA brukes samtidig. Epoetin alfa er ikke godkjent ved behandling av anemi ved hepatitt C.

Hos pasienter som utvikler plutselig terapisivikt i form av reduksjon i hemoglobin (1 til 2 g/dl per måned), med økende transfusjonsbehov, bør retikulocytter telles og typiske årsaker til manglende respons utredes (f.eks. jern-, folat eller vitamin B₁₂-mangel, aluminiumintoksikasjon, infeksjon eller inflammasjon, blodtap, hemolyse og enhver form for benmargsfibrose).

Et paradoksalt hemoglobinfall og utvikling av alvorlig anemi med lavt retikulocytaltall bør medføre seponering av behandling med epoetin alfa og bestemmelse av anti-erythropoietinantistoff. En benmargsundersøkelse bør også vurderes for diagnostisering av PRCA.

Annen ESA-behandling bør ikke startes grunnet fare for kryssreaksjon.

Behandling av symptomatisk anemi hos voksne og barn med kronisk nyresvikt

Pasienter med kronisk nyresvikt som behandles med epoetin alfa bør få målt hemoglobinnivået regelmessig inntil et stabilt nivå er nådd, og deretter periodevis.

Hos pasienter med kronisk nyresvikt bør det tilstrebes en Hb-økning på ca 1 g/dl (0,62 mmol/l) per måned, og for å redusere risiko for hypertensjon bør Hb-økningen ikke overstige 2 g/dl (1,25 mmol/l) per måned.

Hos pasienter med kronisk nyresvikt, bør hemoglobinkonsentrasjonen under vedlikeholdsbehandlingen ikke overstige den øvre grensen for konsentrasjonsområdet for hemoglobin, som anbefalt under pkt. 4.2. I kliniske studier ble det sett en økt risiko for dødsfall og alvorlige kardiovaskulære hendelser når erythropoiese-stimulerende legemidler (ESA) ble administrert for å oppnå et hemoglobinkonsentrasjonsnivå på mer enn 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrollerte kliniske studier har ikke vist signifikante fordeler som kan tilskrives administrasjonen av epoetiner når hemoglobinkonsentrasjonen ble økt ut over det nivået som er nødvendig for å kontrollere symptomer på anemi og unngå blodoverføring.

Det bør utvises forsiktighet ved doseøkning av Eprex hos pasienter med kronisk nyresvikt da høye kumulative epoetindoser kan være forbundet med økt risiko for mortalitet, alvorlige kardiovaskulære og cerebrovaskulære hendelser. Hos pasienter med dårlig hemoglobinrespons på epoetiner bør alternative forklaringer for den dårlige responsen vurderes (se pkt. 4.2 og 5.1).

Pasienter med kronisk nyresvikt som behandles med epoetin alfa via subkutan administrasjon bør monitoreres regelmessig for manglende effekt, definert som manglende eller redusert respons på epoetin alfa-behandling hos pasienter som tidligere har respondert på slik behandling. En slik tilstand karakteriseres av vedvarende reduksjon i hemoglobin til tross for økning i epoetin alfa-dose (se pkt. 4.8).

Det er mulig at adekvat hemoglobinnivå ikke opprettholdes hos enkelte pasienter med lange doseringintervaller (sjeldnere enn én gang ukentlig) med epoetin alfa (se pkt. 5.1), slik at økt dose av epoetin alfa kan være nødvendig. Hemoglobinnivået bør overvåkes regelmessig.

Shunttromboser har forekommet hos hemodialysepasienter, særlig hos de som har en tilbøyelighet for hypotensjon eller hos de som har komplikasjoner med den arteriovenøse fistelen (f.eks. stenose, aneurismer etc). Det er anbefalt med tidlig kontroll av shunten og tromboseprofylakse ved f.eks. administrasjon av acetylsalisylsyre hos disse pasientene.

Isolerte tilfeller av hyperkalemi er observert, men årsakssammenheng er ikke fastlagt. Hos pasienter med kronisk nyresvikt bør serum-elektrolytter følges nøye. Ved forhøyet eller stigende kaliumnivå må man vurdere midlertidig stans i behandlingen med epoetin alfa inntil kaliumnivået er korrigert, foruten å gi den nødvendige behandling av hyperkalemien.

Grunnet øket hematokritt under behandling med epoetin alfa kan det være nødvendig med hyppig justering av heparindosen under hemodialysen. Ekstrakorporal koagulasjon i dialyseapparatet kan forekomme hvis heparindosen ikke er optimal.

Basert på informasjon tilgjengelig pr. idag er korrigering av anemi med epoetin alfa hos pasienter med nyresvikt, og som ennå ikke har startet opp med dialyse, ikke forbundet med aksellerert utvikling av nyresvikt.

Behandling av pasienter med kjemoterapiindusert anemi

Cancerpasienter som behandles med epoetin alfa bør få målt hemoglobinnivået regelmessig inntil et stabilt nivå er nådd, og deretter periodevis.

Epoetiner er vekstfaktorer som primært stimulerer produksjonen av røde blodceller. Erythropoetinreseptorer kan uttrykkes på overflaten av forskjellige tumorceller. Som for alle vekstfaktorer er det en bekymring for at epoetiner kan stimulere veksten av tumorer.

En betydning av ESA for tumorprogresjon eller redusert progresjonsfri overlevelse kan ikke utelukkes. I kontrollerte kliniske studier har bruken av epoetin alfa og andre ESA vært forbundet

med redusert lokoregional kontroll av tumor eller redusert total overlevelse:

- redusert lokoregional kontroll hos pasienter med avansert cancer i hode- og nakke-regionen som får stråleterapi, når administrert for å oppnå et hemoglobinkonsentrasjonsnivå på mer enn 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- redusert total overlevelse og flere dødsfall som følge av sykdomsprogresjon etter 4 måneder når ESA ble administrert for å oppnå et hemoglobinkonsentrasjonsområde på 12 til 14 g/dl (7,5 til 8,7 mmol/l) hos pasienter med metastaserende brystcancer som fikk kjemoterapi,
- økt risiko for død når administrert for å oppnå et hemoglobinkonsentrasjonsnivå på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos pasienter med aktiv malign sykdom som verken fikk kjemoterapi eller strålebehandling. ESA er ikke indisert for bruk i denne pasientpopulasjonen,
- i en primær analyse, en observert 9 % økning i risiko for tumorprogresjon eller dødsfall i gruppen behandlet med epoetin alfa pluss SOC, som ikke statistisk kunne utelukke en 15 % økt risiko hos pasienter med metastaserende brystcancer behandlet med kjemoterapi samt epoetin alfa for å oppnå et hemoglobinkonsentrasjonsområde på 10 til 12 g/dl (6,2 til 7,5 mmol/l).

På bakgrunn av dette bør den foretrukne behandling av anemi hos kreftpasienter i noen kliniske situasjoner være blodoverføring. Avgjørelsen om å gi behandling med rekombinant erytropoetin bør baseres på en vurdering av fordeler og ulemper, som gjøres i samråd med pasienten og baseres på den spesifikke kliniske sammenheng. Faktorer som bør vurderes er type tumor og det stadiet den er i, graden av anemi, forventet levetid, omgivelsene som pasienten behandles i og hva som foretrekkes av pasienten (se pkt. 5.1).

Hos cancerpasienter som får kjemoterapi (og som kan trenge transfusjon), er det viktig å ta i betraktning at behandlingseffekten av epoetin alfa med forekomst av erytropoetin-induserte røde blodceller, ikke kan forventes før etter 2 til 3 uker.

Kirurgiske pasienter i et autologt bloddonasjonsprogram

Alle advarsler og forsiktighetsregler i forbindelse med autologe bloddonasjonsprogrammer skal overholdes. Spesielt gjelder dette rutinemessig erstatning av væskevolum.

Pasienter som skal gjennomgå større elektiv ortopedisk kirurgi

God blodhåndteringspraksis bør alltid brukes i forbindelse med kirurgi.

Pasienter som skal gjennomgå større, elektiv ortopedisk kirurgi bør gis adekvat tromboseprofylakse da trombotiske og vaskulære komplikasjoner kan oppstå postoperativt, især hos pasienter med underliggende kardiovaskulær sykdom. I tillegg skal det tas særlige forholdsregler hos pasienter som er disponert for utvikling av dyp venetrombose. Man kan ikke utelukke muligheten for at epoetin alfa behandling av pasienter med utgangs-Hb > 13 g/dl kan være forbundet med en økt risiko for postoperative trombotiske/vaskulære komplikasjoner. Epoetin alfa bør derfor ikke gis til pasienter med en initial Hb > 13 g/dl.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det er ikke vist at behandling med epoetin alfa påvirker metabolismen til andre legemidler. Legemidler som reduserer erytropoesen kan redusere responsen på epoetin alfa.

Cyklosporin bindes til røde blodlegemer og gir mulighet for interaksjon. Ved samtidig administrasjon av epoetin alfa og cyklosporin skal cyklosporinnivå i blodet monitoreres og dosen evt. justeres når hematokrit øker.

Det er ikke påvist noen interaksjon mellom epoetin alfa og G-CSF eller GM-CSF med tanke på

hematologisk differensiering eller stimulering av tumor-biopsier *in vitro*.

Hos kvinnelige voksne pasienter med metastaserende brystcancer påvirket ikke samtidig subkutan administrasjon av epoetin alfa 40 000 IU/ml og trastuzumab 6 mg/kg farmakokinetikken til trastuzumab.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen adekvate og godt kontrollerte studier med epoetin alfa hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt 5.3). Derfor skal gravide kvinner bare gis epoetin alfa hvis den potensielle nytten ansees større enn risikoen for fosteret. Bruk av epoetin alfa anbefales ikke til gravide kvinner som deltar i et program for autolog bloddonasjon før kirurgi.

Amming

Det er ikke kjent om eksogent epoetin alfa blir skilt ut i morsmelk. Epoetin alfa bør brukes med forsiktighet av ammende kvinner. Når man skal ta avgjørelsen om å fortsette eller avbryte ammingen samt fortsette eller avbryte behandling med epoetin alfa, må fordelen barnet har av å bli ammet og fordelen kvinnen har av behandling med epoetin alfa tas med i betraktning.

Bruk av epoetin alfa anbefales ikke til ammende kvinner som deltar i et program for autolog bloddonasjon før kirurgi.

Fertilitet

Det foreligger ingen studier av epoetin alfas potensielle effekter på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den vanligste bivirkningen ved behandling med epoetin alfa er en doseavhengig blodtrykksøkning eller forverring av eksisterende hypertensjon. Blodtrykket bør kontrolleres, særlig ved oppstart av behandlingen (se pkt. 4.4).

De vanligste bivirkninger som er sett med epoetin alfa i kliniske studier er diaré, kvalme, oppkast, pyreksi og hodepine. Influensaliknende sykdom kan forekomme særlig ved oppstart av behandlingen.

Tette luftveier, som omfattet tilfeller av tette øvre luftveier, nesetetthet og nasofaryngitt, er rapportert i studier med lange doseringsintervaller hos voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon som ikke er i dialyse.

Det er sett økt insidens av trombovaskulære hendelser (TVE) hos pasienter som får ESAs (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Blant totalt 3417 forsøkspersoner i 25 randomiserte, dobbeltblindede studier med placebo eller

standardbehandling som kontroll, ble samlet sikkerhetsprofil for Eprex evaluert hos 2094 anemiske forsøkspersoner. Det ble inkludert 228 epoetin alfa-behandlede forsøkspersoner med kronisk nyresvikt i 4 studier (2 studier før dialyse [N=131 eksponerte forsøkspersoner med kronisk nyresvikt] og 2 i dialyse [N=97 eksponerte forsøkspersoner med kronisk nyresvikt]), 1404 eksponerte forsøkspersoner med cancer i 16 studier med kjemoterapiindusert anemi, 147 eksponerte forsøkspersoner i 2 studier med autolog bloddonasjon, 213 eksponerte forsøkspersoner i 1 studie i forbindelse med kirurgi og 102 eksponerte forsøkspersoner i 2 MDS-studier. Bivirkninger rapportert av $\geq 1\%$ av forsøkspersonene behandlet med epoetin alfa i disse studiene er vist i tabellen nedenfor.

Frekvensestimat: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

MedDRA organklassifisering (SOC)	Bivirkning (foretrukket betegnelse)	Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Erytroaplasi (pure red cell aplasia) ³ , Trombocytemi	Sjeldne
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Hyperkalemi ¹	Mindre vanlige
Forstyrrelser i immunsystemet	Overfølsomhet ³	Mindre vanlige
	Anafylaktisk reaksjon ³	Sjeldne
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Vanlige
	(Epileptisk) anfall	Mindre vanlige
Karsykdommer	Hypertensjon, Venøs og arteriell trombose ²	Vanlige
	Hypertensiv krise ³	Ikke kjent
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste	Vanlige
	Tette luftveier	Mindre vanlige
Gastrointestinale sykdommer	Diaré, Kvalme, Oppkast	Svært vanlige
Hud- og underhudssykdommer	Utslett	Vanlige
	Urtikaria ³	Mindre vanlige
	Angionevrotisk ødem ³	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Artralgi, Skjelettsmerter, Myalgi, Smerter i ekstremiteter	Vanlige
Medfødte og familiære/genetiske sykdommer	Akutt porfyri ³	Sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Pyreksi	Svært vanlige
	Frysninger, Influensaliknende sykdom, Reaksjoner på injeksjonsstedet, Perifert ødem	Vanlige
	Ineffektivt legemiddel ³	Ikke kjent
Undersøkelser	Anti-erythropoetin antistoff positiv	Sjeldne

¹ Vanlig ved dialyse

² Omfatter arterielle og venøse, fatale og ikke-fatale hendelser, som dyp venetrombose, lungeemboli, retinal trombose, arteriell trombose (inkludert hjerteinfarkt), cerebrovaskulære hendelser (inkludert cerebralt infarkt og cerebral blødning), transitorisk iskemisk anfall og shunttrombose (inkludert dialyseutstyret) samt trombose i arteriovenøs shuntaneurisme

³ Omtalt i avsnittet nedenfor og/eller i pkt. 4.4

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert tilfeller med utslett (inkludert urtikaria), anafylaktiske reaksjoner og angionevrotisk ødem, har vært rapportert.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) inkludert Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), som kan være livstruende eller dødelig, har blitt rapportert i forbindelse med epoetinbehandling (se pkt. 4.4).

Hypertensiv krise med encefalopati og (epileptiske) anfall med behov for øyeblikkelig legehjelp og

intensiv medisinsk behandling, har også forekommet ved behandling med epoetin alfa hos pasienter som tidligere hadde normalt eller lavt blodtrykk. Man bør være særlig oppmerksom på plutselig stikkende migrenelignende hodepine som et mulig varselssignal (se pkt. 4.4).

Antistoffmediert erytroaplasi (Pure Red Cell Aplasia) har vært rapportert svært sjelden med < 1/10 000 tilfeller pr. pasientår etter måneder til år med Eprex-behandling (se pkt. 4.4). Det er rapportert flere tilfeller ved subkutan (s.c.) administrasjon, sammenlignet med i.v. administrasjon.

Voksne pasienter med lav- eller middels-1-risiko MDS

I den randomiserte, dobbeltblinde, placebokontrollerte, multisenterstudien fikk 4 (4,7 %) forsøkspersoner TVE (plutselig dødsfall, iskemisk slag, emboli og flebitt). Alle TVE forekom i epoetin alfa-gruppen og i studiens første 24 uker. Tre ble bekreftet som TVE og i det siste tilfellet (plutselig dødsfall), ble tromboembolisk hendelse ikke bekreftet. To forsøkspersoner hadde signifikante risikofaktorer (atrieflimmer, hjertesvikt og tromboflebitt).

Pediatrik populasjon med kronisk nyresvikt i hemodialyse

Eksposering av pediatrike hemolysepasienter med kronisk nyresvikt i kliniske studier og etter markedsføring er begrenset. Ingen pediatrikespesifikke bivirkninger som ikke er nevnt tidligere i tabellen over, eller som ikke kunne tilskrives underliggende sykdom, ble rapportert hos denne populasjonen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Bred terapeutisk margin. Overdosering med epoetin alfa kan gi effekter lik hormonets forsterkede farmakologiske effekter. Ved forekomst av svært høyt Hb-nivå kan det være nødvendig med flebotomi. Om nødvendig gis ytterligere understøttende behandling.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre midler mot anemi, ATC kode: B03XA01.

Virkningsmekanisme

Erytropoetin (EPO) er et glykoprotein hormon som primært dannes i nyrene som respons på oksygenmangel, og er nøkkelregulatoren ved produksjon av røde blodlegemer. EPO er involvert i alle faser av erytroid utvikling og har sin hovedeffekt på erytroidforløpere. Etter at EPO bindes til sin reseptor på celleoverflaten, aktiveres signaloverføringsveier som interfererer med apoptose og stimulerer erytroid celleproliferasjon. Rekombinant humant EPO (epoetin alfa), uttrykt i ovarieceller fra kinesisk hamster, har en sekvens på 165 aminosyrer identisk med EPO fra human urin, og det er umulig å skille disse to i funksjonelle analyser. Erytropoietins molekylvekt er 32 000 til 40 000 dalton.

Erytropoietin er en vekstfaktor som primært stimulerer produksjonen av røde blodlegemer.

Erythropoietin reseptorer kan uttrykkes på overflaten av forskjellige tumorceller.

Farmakodynamiske effekter

Friske forsøkspersoner

Etter enkeltdoser (20 000 til 160 000 IU subkutant) av epoetin alfa ble det observert en doseavhengig respons for de undersøkte farmakodynamiske markørene, inkludert retikulocytter, røde blodlegemer og hemoglobin. En klar konsentrasjon-tid-profil med topp og tilbakegang til baseline ble observert for endringer i prosentandel av retikulocytter. En mindre klar profil ble observert for røde blodlegemer og hemoglobin. Generelt økte alle farmakodynamiske markører lineært med dosen og nådde maksimal respons ved de høyeste dosenivåene.

Ytterligere farmakodynamiske studier undersøkte 40 000 IU én gang ukentlig mot 150 IU/kg 3 ganger pr. uke. Til tross for forskjeller i konsentrasjon-tid-profilene var den farmakodynamiske responsen (målt som endring i prosentandel av retikulocytter, hemoglobin og totalt antall røde blodlegemer) tilsvarende ved disse doseringene. Ytterligere studier sammenlignet behandling med epoetin alfa 40 000 IU én gang ukentlig med dosering fra 80 000 til 120 000 IU subkutant annenhver uke. Basert på resultater fra disse farmakodynamiske studiene hos friske forsøkspersoner synes behandling med 40 000 IU én gang ukentlig å være mer effektivt i produksjon av røde blodlegemer enn behandling annenhver uke til tross for at det ble observert tilsvarende retikulocyttproduksjon ved dosering én gang ukentlig og annenhver uke.

Kronisk nyresvikt

Epoetin alfa er vist å stimulere erytropoese hos anemiske pasienter med kronisk nyresvikt, inkludert pasienter i dialyse og før dialysebehandling. Første holdepunkt for respons på epoetin alfa er en økning i antall retikulocytter innen 10 dager, etterfulgt av en økning i antall røde blodlegemer, hemoglobin og hematokritt, vanligvis innen 2 til 6 uker. Hemoglobinresponsen varierer mellom pasienter og kan påvirkes av jerndepoter og nærvær av samtidige medisinske problemer.

Kjemoterapiindusert anemi

Epoetin alfa administrert 3 ganger pr. uke eller én gang ukentlig er vist å øke hemoglobin og redusere behovet for blodtransfusjon etter første behandlingsmåned hos anemiske cancerpasienter som får kjemoterapi.

I en studie som sammenlignet doseringsregimene 150 IU/kg 3 ganger pr. uke og 40 000 IU én gang ukentlig hos friske forsøkspersoner og hos anemiske cancerpasienter, var tidsprofilen for endring i prosentandelen av retikulocytter, hemoglobin og totalt antall røde blodlegemer tilsvarende for de to doseringsregimene hos både friske forsøkspersoner og anemiske cancerpasienter. AUC for de respektive farmakodynamiske parametre var tilsvarende for doseringsregimene 150 IU/kg 3 ganger pr. uke og 40 000 IU én gang ukentlig hos friske forsøkspersoner og hos anemiske cancerpasienter.

Voksne, kirurgiske pasienter i et autologt predonasjonsprogram

Epoetin alfa er vist å stimulere produksjonen av røde blodlegemer og øke utbyttet av autolog bloddonasjon samt begrense hemoglobinfallet hos voksne pasienter som skal gjennomgå større elektiv kirurgi, og som ikke forventes å deponere sitt totale perioperative blodbehov. Størst effekt ble observert hos pasienter med lavt hemoglobin (≤ 13 g/dl).

Behandling av voksne pasienter ved større elektiv ortopedisk kirurgi

Hos pasienter som skal gjennomgå større elektiv ortopedisk kirurgi med hemoglobin før behandling

>10 til ≤13 g/dl, er epoetin alfa vist å redusere risikoen for å få allogene transfusjoner og påskynde erytroid restituering (økt hemoglobinnivå, hematokrittnivå og antall retikulocytter).

Klinisk effekt og sikkerhet

Kronisk nyresvikt

Epoetin alfa er undersøkt i kliniske studier med voksne anemiske pasienter med kronisk nyresvikt, inkludert pasienter i dialyse og før dialysebehandling, for å behandle anemi og holde hematokrittkonsentrasjonen innenfor målområdet på 30 til 36 %.

Ved startdoser i kliniske studier på 50 til 150 IU/kg tre ganger pr. uke, responderte ca. 95 % av pasientene med en klinisk signifikant hematokritttøkning. Etter ca. to måneders behandling var praktisk talt alle pasienter transfusjonsuavhengige. Når målet for hematokrittverdien var nådd ble vedlikeholdsdosen justert individuelt for hver pasient.

I de tre største kliniske studiene utført med voksne dialysepasienter var median vedlikeholdsdose nødvendig for å holde hematokrittverdien mellom 30 og 36 %, ca. 75 IU/kg gitt tre ganger pr. uke.

En dobbeltblindet, placebokontrollert, multisenterstudie av livskvalitet hos pasienter med kronisk nyresvikt i hemodialyse, viste en klinisk og statistisk signifikant bedring hos pasienter behandlet med epoetin alfa sammenlignet med placebogruppen når tretthet, fysiske symptomer, relasjoner og depresjon (Kidney Disease Questionnaire) ble målt etter seks måneders behandling. Pasienter i gruppen behandlet med epoetin alfa ble også inkludert i en åpen forlengelse av studien som viste at den forbedrede livskvaliteten vedvarte i ytterligere 12 måneder.

Voksne nyresviktpasienter som ennå ikke har påbegynt dialysebehandling

I kliniske studier utført med pasienter med kronisk nyresvikt som ikke fikk dialyse, behandlet med epoetin alfa, var gjennomsnittlig behandlingstid nesten fem måneder. Disse pasientene responderte på epoetin alfa-behandling på en tilsvarende måte som observert hos dialysepasienter. Nyresviktpasienter som ikke fikk dialyse viste en doseavhengig og vedvarende økning i hematokritt når epoetin alfa ble administrert intravenøst eller subkutant. Det ble registrert tilsvarende økning i hematokritt når epoetin alfa ble administrert via disse to administrasjonsveiene. Dessuten er det vist at epoetin alfa-doser fra 75 til 150 IU/kg pr. uke opprettholder en hematokrittverdi på 36 til 38 % i inntil seks måneder.

I 2 studier med lange doseringsintervaller med Eprex (3 ganger pr. uke, én gang ukentlig, én gang annenhver uke og én gang hver 4. uke) ble adekvat hemoglobinnivå ikke opprettholdt og protokolldefinerte seponeringskriterier for hemoglobin (0 % ved én gang ukentlig, 3,7 % ved én gang annenhver uke og 3,3 % ved én gang hver 4. uke) ble nådd hos enkelte pasienter med lange doseringsintervaller.

En randomisert prospektiv studie (CHOIR) evaluerte 1432 anemiske pasienter med kronisk nyresvikt som ikke fikk dialyse. Pasientene fikk epoetin alfa-behandling med målet å opprettholde hemoglobinnivået på 13,5 g/dl (høyere enn anbefalt hemoglobinkonsentrasjon) eller 11,3 g/dl. En større kardiovaskulær hendelse (dødsfall, hjerteinfarkt, slag eller sykehusinnleggelse for stuvningssvikt) inntraff hos 125 (18 %) av de 715 pasientene i gruppen med høy hemoglobin sammenlignet med 97 (14 %) av de 717 pasientene i gruppen med lav hemoglobin (risikoforhold [HR] 1,3, 95 % CI; 1,0; 1,7, p=0,03).

Sammenslåtte post-hoc-analyser av kliniske ESA-studier har blitt utført hos pasienter med kronisk nyresvikt (i dialyse, ikke i dialyse, med diabetes og uten diabetes). Det ble observert en tendens til økte risikoestimer for mortalitet uavhengig av årsak, kardiovaskulære og cerebrovaskulære hendelser forbundet med høyere kumulative ESA-doser uavhengig av diabetes- og dialysestatus (se

pkt. 4.2 og 4.4).

Behandling av pasienter med kjemoterapindusert anemi

Epoetin alfa er undersøkt i kliniske studier med voksne anemiske cancerpasienter med lymfoide og solide tumorer og pasienter behandlet med forskjellige kjemoterapiregimer, inkludert platinabaserte og ikke-platinabaserte regimer. Disse studiene viste at epoetin alfa administrert 3 ganger pr. uke og én gang ukentlig økte hemoglobin og reduserte transfusjonsbehov etter den første behandlingsmåneden hos anemiske cancerpasienter. I noen studier ble den dobbeltblindede fasen etterfulgt av en åpen fase hvor alle pasienter fikk epoetin alfa, og det ble observert en vedvarende effekt.

Det finnes holdepunkter for at pasienter med maligne hematologiske lidelser og solide tumorer responderer likt på epoetin alfa-behandling, og at pasienter med eller uten tumorinfiltrasjon i benmargen responderer likt på epoetin alfa-behandling. Det ble vist sammenlignbar intensitet av kjemoterapi i epoetin alfa- og placebogruppene i kjemoterapistudiene, med tilsvarende areal under nøytrofil-tid-kurven hos pasienter behandlet med epoetin alfa og placebo, samt tilsvarende andel pasienter i grupper behandlet med epoetin alfa og placebo hvor absolutt nøytrofittall falt under 1000 og 500 celler/ μ l.

I en prospektiv, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie hos 375 anemiske pasienter med ulike ikke-myeloide maligne lidelser behandlet med ikke-platinabasert kjemoterapi, var det en signifikant reduksjon av anemirelaterte sekveler (som tretthet, redusert energi og redusert aktivitetsnivå) målt etter følgende metoder og skalaer: Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) generell skala, FACT-An tretthetsskala og Cancer Linear Analogue Scale (CLAS). To andre mindre, randomiserte, placebokontrollerte studier lyktes ikke i å vise signifikant bedring av livskvalitetsparametre etter hhv. EORTC-QLQ-C30-skalaen eller CLAS.

Overlevelse og tumorprogresjon er undersøkt i fem store kontrollerte studier med totalt 2833 pasienter, hvorav fire studier var dobbeltblindede, placebokontrollerte, og én var en åpen studie. Studiene rekrutterte enten pasienter som ble behandlet med kjemoterapi (to studier) eller brukte pasientpopulasjoner hvor ESA ikke er indisert: anemi hos cancerpasienter som ikke får kjemoterapi og pasienter med cancer i hode- og nakke-regionen som får strålebehandling. Ønsket hemoglobinkonsentrasjonsnivå i to studier var > 13 g/dl; i de tre andre studiene var den 12 til 14 g/dl. I den åpne studien var det ingen forskjell i total overlevelse mellom pasienter som ble behandlet med rekombinant humant erythropoetin og kontrollgruppen. I de fire placebokontrollerte studiene varierte hazard ratio for total overlevelse mellom 1,25 og 2,47, i favør av kontrollgruppen. Disse studiene har vist en konsekvent uforklarlig statistisk signifikant overdødelighet hos pasienter med anemi forbundet med ulike vanlige former for cancer som fikk rekombinant humant erythropoetin, sammenlignet med kontrollgruppen. Total overlevelse i studiene kunne ikke godt nok forklares ut fra forskjellen i insidens av trombose og relaterte komplikasjoner mellom de som fikk rekombinant humant erythropoetin og de som var i kontrollgruppen.

Dataanalyse på pasientnivå er også gjennomført for mer enn 13900 kreftpasienter (kjemoterapi, radioterapi, kombinert kjemo- og radioterapi eller ingen behandling) som deltok i 53 kontrollerte kliniske studier med flere epoetiner. Metaanalyse av data for total overlevelse ga et hazard ratio punktestimat på 1,06 i favør av kontrollgruppen (95 % CI: 1,00; 1,12; 53 studier og 13933 pasienter), og for kreftpasienter som fikk kjemoterapi var hazard ratio for total overlevelse 1,04 (95 % CI: 0,97; 1,11; 38 studier og 10441 pasienter). Metaanalyser indikerer også konsistent en signifikant økt relativ risiko for tromboemboliske hendelser hos kreftpasienter som får rekombinant humant erythropoetin (se pkt. 4.4).

En randomisert, åpen, multisenterstudie ble gjennomført med 2098 anemiske kvinner med metastaserende brystcancer som fikk første- eller andrelinje kjemoterapi. Dette var en non-inferioritetsstudie designet for å utelukke en 15 % risiko for økning i tumorprogresjon eller dødsfall

ved bruk av epoetin alfa pluss standardbehandling (SOC) sammenlignet med kun SOC. Ved tidspunktet for klinisk databasestenging var median progresjonsfri overlevelse (PFS) basert på utprøvers vurdering av sykdomsprogresjon 7,4 måneder i hver gruppe (HR 1,09, 95 % CI: 0,99, 1,20), noe som indikerer at studiens mål ikke var nådd. Signifikant færre pasienter fikk transfusjon av røde blodlegemer i gruppen med epoetin alfa pluss SOC (5,8 % versus 11,4 %), men signifikant flere pasienter fikk trombotiske vaskulære hendelser i gruppen med epoetin alfa pluss SOC (2,8 % versus 1,4 %) sammenlignet med SOC-gruppen. Ved endelig analyse var 1653 dødsfall rapportert. Median totaloverlevelse i gruppen med epoetin alfa pluss SOC var 17,8 måneder sammenlignet med 18,0 måneder i gruppen med kun SOC (HR 1,07, 95 % CI: 0,97, 1,18). Median tid til progresjon (TTP) basert på utprøvers vurdering av progressiv sykdom (PD) var 7,5 måneder i gruppen med epoetin alfa pluss SOC og 7,5 måneder i SOC-gruppen (HR 1,099, 95 % CI: 0,998, 1,210). Median TTP basert på PD vurdert av en uavhengig komité (IRC) var 8,0 måneder i gruppen med epoetin alfa pluss SOC og 8,3 måneder i SOC-gruppen (HR 1,033, 95 % CI: 0,924, 1,156).

Autologt predonasjonsprogram

Effekten av epoetin alfa med hensyn til å øke utbyttet av autolog bloddonasjon hos pasienter med lav hematokritt (≤ 39 % uten underliggende jernmangelanemi) som skal gjennomgå større ortopedisk kirurgi, ble undersøkt i en dobbeltblindet, placebokontrollert studie med 204 pasienter og en enkeltblindet placebokontrollert studie med 55 pasienter.

I den dobbeltblindede studien ble pasientene behandlet med epoetin alfa 600 IU/kg eller placebo intravenøst én gang daglig hver 3. til 4. dag i 3 uker (totalt 6 doser). I gjennomsnitt kunne pasienter behandlet med epoetin alfa deponere signifikant flere blodenheter (4,5 enheter) enn placebobehandlede pasienter (3,0 enheter).

I den enkeltblindede studien ble pasientene behandlet med epoetin alfa 300 IU/kg eller 600 IU/kg eller placebo intravenøst én gang daglig hver 3. til 4. dag i 3 uker (totalt 6 doser). Pasienter behandlet med epoetin alfa kunne også deponere signifikant flere blodenheter (epoetin alfa 300 IU/kg = 4,4 enheter, epoetin alfa 600 IU/kg = 4,7 enheter) enn placebobehandlede pasienter (2,9 enheter).

Epoetin alfa-behandling reduserte risikoen for eksponering for allogent blod med 50 % sammenlignet med pasienter som ikke fikk epoetin alfa.

Større elektiv ortopedisk kirurgi

Effekten av epoetin alfa (300 IU/kg eller 100 IU/kg) på eksponering for allogen blodtransfusjon ble undersøkt i en placebokontrollert, dobbeltblindet klinisk studie med voksne pasienter uten jernmangel som skulle gjennomgå større elektiv ortopedisk hofte- eller knekirurgi. Epoetin alfa ble administrert subkutant i 10 dager før operasjonen, på operasjonsdagen og i fire dager etter operasjonen. Pasientene ble stratifisert basert på hemoglobin ved baseline (≤ 10 g/dl, >10 til ≤ 13 g/dl og >13 g/dl).

Epoetin alfa 300 IU/kg reduserte signifikant risikoen for allogen transfusjon hos pasienter med hemoglobin >10 til ≤ 13 g/dl før behandling. Seksten prosent av pasientene behandlet med epoetin alfa 300 IU/kg, 23 % behandlet med epoetin alfa 100 IU/kg og 45 % behandlet med placebo hadde behov for transfusjon.

En åpen parallellgruppestudie med voksne forsøkspersoner uten jernmangel med hemoglobin ≥ 10 til ≤ 13 g/dl før behandling, som skulle gjennomgå større elektiv ortopedisk hofte- eller knekirurgi, sammenlignet epoetin alfa 300 IU/kg subkutant daglig i 10 dager før operasjonen, på operasjonsdagen og i fire dager etter operasjonen, med epoetin alfa 600 IU/kg subkutant én gang ukentlig i 3 uker før operasjonen og på operasjonsdagen.

Fra før behandling til før operasjon var gjennomsnittlig økning i hemoglobin i gruppen med

600 IU/kg ukentlig (1,44 g/dl) dobbelt så stor som observert i gruppen med 300 IU/kg daglig (0,73 g/dl). Gjennomsnittlig hemoglobinverdi var tilsvarende i de to behandlingsgruppene i hele den postoperative perioden.

Den erytropoetiske responsen observert i de to behandlingsgruppene medførte tilsvarende transfusjonsandel (16 % i gruppen med 600 IU/kg ukentlig og 20 % i gruppen med 300 IU/kg daglig).

Behandling av voksne pasienter med lav- eller middels-1-risiko MDS

En randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert, multisenterstudie evaluerte effekt og sikkerhet av epoetin alfa hos voksne anemiske forsøkspersoner med lav- eller middels-1-risiko MDS.

Forsøkspersoner ble stratifisert etter serumerytropoetin (sEPO)-nivå og tidligere transfusjonsstatus ved screening. Viktige parametre ved baseline for stratum med < 200 mU/ml er vist i tabellen nedenfor.

Baseline-parametre hos forsøkspersoner med sEPO < 200 mU/ml ved screening

		Randomisert	
		Epoetin alfa	Placebo
Totalt (N) ^b		85 ^a	45
Screening sEPO < 200 mU/ml (N)		71	39
Hemoglobin (g/l)			
N		71	39
	Gjennomsnitt	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
	Median	94,0	96,0
	Spredning	(71, 109)	(69, 105)
	95 % KI for gjennomsnitt	(90,1, 94,1)	(89,3, 94,9)
Tidligere transfusjoner			
N		71	39
Ja		31 (43,7 %)	17 (43,6 %)
	≤ 2 RBC-enheter	16 (51,6 %)	9 (52,9 %)
	> 2 og ≤ 4 RBC-enheter	14 (45,2 %)	8 (47,1 %)
	> 4 RBC-enheter	1 (3,2 %)	0
Nei		40 (56,3 %)	22 (56,4 %)

^a én forsøksperson hadde ikke sEPO-data

^b i stratum med ≥ 200 mU/ml var det 13 forsøkspersoner i epoetin alfa-gruppen og 6 forsøkspersoner i placebogruppen

Erytroid respons ble definert etter International Working Group (IWG) 2006-kriteriene som en hemoglobinøkning ≥ 1,5 g/dl fra baseline eller en reduksjon av RBC-enheter gitt ved transfusjon med et absolutt antall på minst 4 enheter hver 8. uke sammenlignet med de siste 8 ukene før baseline, og en responsvarighet på minst 8 uker.

Erytroid respons i studiens første 24 uker ble påvist hos 27/85 (31,8 %) av forsøkspersonene i epoetin alfa-gruppen sammenlignet med 2/45 (4,4 %) av forsøkspersonene i placebogruppen (p<0,001). Alle de responderende forsøkspersonene var i stratum med sEPO under 200 mU/ml ved screening. I dette stratum hadde 20/40 (50 %) forsøkspersoner uten tidligere transfusjoner erytroid respons de første 24 ukene, sammenlignet med 7/31 (22,6 %) forsøkspersoner med tidligere transfusjoner (to forsøkspersoner med tidligere transfusjon nådde primært endepunkt basert på reduksjon av transfunderte RBC-enheter med et absolutt antall på minst 4 enheter hver 8. uke sammenlignet med de siste 8 ukene før baseline).

Median tid fra baseline til første transfusjon var statistisk signifikant lengre i epoetin alfa-gruppen sammenlignet med placebo (49 vs. 37 dager; $p=0,046$). Etter 4 ukers behandling var tid til første transfusjon ytterligere økt i epoetin alfa-gruppen (142 vs. 50 dager; $p=0,007$). Prosentandelen av forsøkspersoner som fikk transfusjon i epoetin alfa-gruppen falt fra 51,8 % de siste 8 ukene før baseline til 24,7 % mellom uke 16 og 24, sammenlignet med placebogruppen som hadde en økning i transfusjonsandel fra 48,9 % til 54,1 % i de samme tidsperiodene.

Pediatriisk populasjon

Kronisk nyresvikt

Epoetin alfa ble undersøkt i en åpen, ikke-randomisert, 52-ukers klinisk studie med åpent doseområde hos pediatriiske nyresviktpasienter i hemodialyse. Median alder hos pasienter inkludert i studien var 11,6 år (0,5 til 20,1 år).

Epoetin alfa ble administrert som 75 IU/kg/uke intravenøst fordelt på 2 eller 3 doser etter dialyse, titrert med 75 IU/kg/uke med 4 ukers mellomrom (inntil maksimalt 300 IU/kg/uke), for å oppnå en hemoglobinøkning på 1 g/dl/måned. Ønsket hemoglobinkonsentrasjonsområde var 9,6 til 11,2 g/dl. Åttien prosent av pasientene oppnådde hemoglobinkonsentrasjonsnivået. Mediantiden til målet var 11 uker, og mediandosen ved nådd mål var 150 IU/kg/uke. Blant pasientene som oppnådde målet sto 90 % på dosering 3 ganger pr. uke.

Etter 52 uker var 57 % av pasientene fortsatt i studien og fikk en mediandose på 200 IU/kg/uke.

Kliniske data med subkutan administrasjon til barn er begrensede. I 5 små, åpne, ikke-kontrollerte studier (antall pasienter varierte fra 9-22, totalt $N=72$), har epoetin alfa blitt administrert subkutan til barn i startdoser på 100 IU/kg/uke til 150 IU/kg/uke med mulighet til å øke opp til 300 IU/kg/uke. I disse studiene var de fleste predialysepasienter ($N=44$), 27 pasienter var i peritonealdialyse og 2 var i hemodialyse, og alderen varierte fra 4 måneder til 17 år. Totalt sett har disse studiene metodologiske begrensninger, men behandling var forbundet med positive trender mot høyere hemoglobinnivåer. Ingen uventede bivirkninger ble rapportert (se pkt. 4.2).

Kjemoterapiindusert anemi

Epoetin alfa 600 IU/kg (administrert intravenøst eller subkutan én gang i uken) har blitt evaluert i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert 16-ukersstudie og i en randomisert, kontrollert, åpen 20-ukersstudie hos anemiske pediatriiske pasienter som fikk myelosuppressiv kjemoterapi til behandling av ulike ikke-myeloide maligne barnelidelser.

I 16-ukersstudien ($n=222$) var det hos pasienter behandlet med epoetin alfa ingen statistisk signifikant effekt på pasientrapportert eller foreldrerapportert Paediatric Quality of Life Inventory- eller Cancer Module-skår sammenlignet med placebo (primært effektendepunkt). I tillegg var det ingen statistisk forskjell i andelen av pasienter som trengte pRBC-transfusjoner mellom epoetin alfa-gruppen og placebo.

I 20-ukersstudien ($n=225$) ble det ikke observert noen signifikant forskjell i det primære effektendepunktet, dvs. andelen av pasienter som trengte en RBC-transfusjon etter dag 28 (62 % av epoetin alfa-pasientene mot 69 % av standardbehandlingspasientene).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter subkutan injeksjon når serumnivået av epoetin alfa en topp mellom 12 og 18 timer etter

dosering. Det var ingen akkumulering etter gjentatte doser på 600 IU/kg administrert subkutant ukentlig.

Absolutt biotilgjengelighet av subkutant injisert epoetin alfa er ca. 20 % hos friske forsøkspersoner.

Distribusjon

Gjennomsnittlig distribusjonsvolum var 49,3 ml/kg etter intravenøse doser på 50 og 100 IU/kg hos friske forsøkspersoner. Etter intravenøs administrasjon av epoetin alfa hos forsøkspersoner med kronisk nyresvikt, varierte distribusjonsvolumet fra 57-107 ml/kg etter enkeltdoser (12 IU/kg) til 42-64 ml/kg etter gjentatt dosering (48-192 IU/kg). Distribusjonsvolumet er derfor litt større enn plasmavolumet.

Eliminasjon

Halveringstiden til epoetin alfa etter gjentatt intravenøs dosering er ca. 4 timer hos friske forsøkspersoner. Halveringstiden ved subkutan administrasjon er anslått til ca. 24 timer hos friske forsøkspersoner.

Gjennomsnittlig CL/F for dosering 150 IU/kg 3 ganger pr. uke og 40 000 IU én gang ukentlig hos friske forsøkspersoner var henholdsvis 31,2 og 12,6 ml/time/kg. Gjennomsnittlig CL/F for dosering 150 IU/kg 3 ganger pr. uke og 40 000 IU én gang ukentlig hos anemiske cancerpasienter var henholdsvis 45,8 og 11,3 ml/time/kg. Hos de fleste anemiske cancerpasientene som fikk syklisk kjemoterapi var CL/F lavere etter subkutane doser på 40 000 IU én gang ukentlig og 150 IU/kg 3 ganger pr. uke sammenlignet med verdier hos friske forsøkspersoner.

Linearitet/ikke-linearitet

Hos friske forsøkspersoner ble det observert en doseproporsjonal økning i serumkonsentrasjon av epoetin alfa etter intravenøs administrasjon av 150 og 300 IU/kg 3 ganger pr. uke. Administrasjon av enkeltdoser på 300 til 2400 IU/kg subkutan epoetin alfa ga et lineært forhold mellom gjennomsnittlig C_{\max} og dose og mellom gjennomsnittlig AUC og dose. Det ble registrert et omvendt forhold mellom tilsynelatende clearance og dose hos friske forsøkspersoner.

I studier for å utrede utvidelse av doseringsintervallet (40 000 IU én gang ukentlig og 80 000, 100 000 og 120 000 IU annenhver uke) ble det observert et lineært men ikke doseproporsjonalt forhold mellom gjennomsnittlig C_{\max} og dose, og mellom gjennomsnittlig AUC og dose ved steady state.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Epoetin alfa viser en doserelatert effekt på hematologiske parametre som er uavhengig av administrasjonsvei.

Pediatrisk populasjon

En halveringstid på ca. 6,2 til 8,7 timer er rapportert hos pediatriske forsøkspersoner med kronisk nyresvikt etter gjentatt intravenøs dosering med epoetin alfa. Den farmakokinetiske profilen til epoetin alfa hos barn og ungdom synes å være tilsvarende som hos voksne.

Farmakokinetiske data hos nyfødte er begrensede.

En studie med 7 premature nyfødte med svært lav fødselsvekt og 10 friske voksne som fikk i.v. erythropoetin indikerte at distribusjonsvolumet var ca. 1,5 til 2 ganger høyere hos premature nyfødte enn hos friske voksne, og clearance var ca. 3 ganger høyere hos premature nyfødte enn hos friske

voksne.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med kronisk nyresvikt er halveringstiden til intravenøst administrert epoetin alfa litt forlenget, ca. 5 timer, sammenliknet med hos friske forsøkspersoner.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Epoetin alfa er blitt assosiert med sub-klinisk benmargsfibrose i toksikologistudier med gjentatt dosering hos hunder og rotter, men ikke hos aper. Benmargsfibrose er en kjent komplikasjon ved kronisk nyresvikt hos mennesker og kan relateres til sekundær hyperparathyroidisme eller ukjente faktorer. I en studie med hemodialysepasienter som ble behandlet med epoetin alfa i 3 år var insidensen av benmargsfibrose ikke forhøyet sammenliknet med en kontrollgruppe av dialysepasienter som ikke ble behandlet med epoetin alfa.

Epoetin alfa induserer ikke genmutasjon i bakterier (Ames Test) eller i HGPRT-lokus i mammalske celler, kromosomavvik i mammalske celler, eller mikronuklei hos mus.

Langtids karsinogenitetsstudier er ikke utført. Motstridende rapporter i litteraturen, basert på *in vitro* funn i prøver fra humane tumorer, indikerer at erytropoetiner kan spille en rolle som tumorproliferatorer. Dette er av usikker klinisk betydning.

I cellekulturer av humane benmargsceller stimulerer epoetin alfa erytropoese spesifikt og påvirker ikke leukopoese. Cytotoksiske effekter av epoetin alfa på benmargsceller kunne ikke påvises.

I dyrestudier med ukentlige doser på ca. 20 ganger anbefalt human dose har epoetin alfa vist redusert føtal kroppsvekt, forsinket ossifikasjon og økt føtal dødelighet. Disse endringene kan tolkes som sekundære til redusert økning i maternell kroppsvekt, og betydningen for mennesker ved terapeutiske dosenivåer er ikke klarlagt.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Polysorbat 80
Glysin
Vann til injeksjonsvæsker
Natriumdihydrogenfosfatdihydrat
Dinatriumfosfatdihydrat
Natriumklorid

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler.

6.3 Holdbarhet

18 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C). Dette temperaturområdet bør opprettholdes frem til administrasjon til pasienten. Oppbevares i ytterkartongen for å beskytte mot lys. Skal ikke fryses eller rystes.

For ambulatorisk bruk kan preparatet tas ut av kjøleskapet, uten å settes tilbake, i en periode på maksimalt 3 dager ved en temperatur på høyst 25 °C. Dersom legemidlet ikke har blitt brukt på slutten av denne perioden, skal det kastes.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Ferdigfylt sprøyte (glass type I) med stempel (teflonbelagt gummi) og nål med nålebeskytter (gummi med polypropylenhette) og en PROTECS™ beskyttelsesanordning for nålen (polykarbonat) festet til sprøyten. Pakningsstørrelse på 6.

Pakningsstørrelser:

2000 IU/ml:	6 x 0,5 ml (6 x 1000 IU) i ferdigfylt sprøyte
4000 IU/ml:	6 x 0,5 ml (6 x 2000 IU) i ferdigfylt sprøyte
10 000 IU/ml:	6 x 0,3 ml (6 x 3000 IU) i ferdigfylt sprøyte
	6 x 0,4 ml (6 x 4000 IU) i ferdigfylt sprøyte
	6 x 0,5 ml (6 x 5000 IU) i ferdigfylt sprøyte
	6 x 0,6 ml (6 x 6000 IU) i ferdigfylt sprøyte
	6 x 0,8 ml (6 x 8000 IU) i ferdigfylt sprøyte
	6 x 1,0 ml (6 x 10 000 IU) i ferdigfylt sprøyte
40 000 IU/ml:	1 x 1 ml (1 x 40 000 IU) i ferdigfylt sprøyte
	4 x 1 ml (4 x 40 000 IU) i ferdigfylt sprøyte
	6 x 1 ml (6 x 40 000 IU) i ferdigfylt sprøyte
	1 x 0,75 ml (1 x 30 000 IU) i ferdigfylt sprøyte
	4 x 0,75 ml (4 x 30 000 IU) i ferdigfylt sprøyte
	6 x 0,75 ml (6 x 30 000 IU) i ferdigfylt sprøyte
	1 x 0,5 ml (1 x 20 000 IU) i ferdigfylt sprøyte
	4 x 0,5 ml (4 x 20 000 IU) i ferdigfylt sprøyte
	6 x 0,5 ml (6 x 20 000 IU) i ferdigfylt sprøyte

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Legemidlet skal ikke brukes, men destrueres

- hvis forseglingen er brutt
- hvis injeksjonsvæsken er farget eller hvis man kan se flytende partikler
- hvis man vet eller tror at det har vært tilfeldig frosset, eller
- hvis kjøleskapet har sviktet

Legemidlet er kun for engangsbruk. Ta bare én dose Eprex fra hver sprøyte. Hvis det kun er behov for en partiell dose fra sprøyten, skal beskyttelseshetten fjernes før stempelet trykkes inn til ønsket nummerert graderingsmerke, for å kaste uønsket løsningsmengde før injeksjon. For ytterligere informasjon om bruk henvises det til punkt. 3 i pakningsvedlegget ("Hvordan du bruker Eprex", instruksjoner for hvordan Eprex skal injiseres).

De ferdigfylte sprøytene har påmontert PROTECS™ beskyttelsesanordning for nålen som skal bidra til å hindre nålestikk etter bruk. Pakningsvedlegget inneholder detaljerte instruksjoner om bruk og håndtering av de ferdigfylte sprøytene med PROTECS™ nålebeskytter.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

JANSSEN-CILAG AS
Drammensveien 288
0283 Oslo

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

2000 IU/ml: 7558
4000 IU/ml: 7559
10 000 IU/ml: 7560
40 000 IU/ml: 99-1348

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

08.10.90/09.02.2012

10. OPPDATERINGSDATO

29.05.2019