

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Eporatio 1.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
Eporatio 2.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
Eporatio 3.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
Eporatio 4.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
Eporatio 5.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
Eporatio 10.000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
Eporatio 20.000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
Eporatio 30.000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Eporatio 1.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

Una siringa preriempita contiene 1.000 unità internazionali (UI) (8,3 µg) di epoetina teta in 0,5 ml di soluzione iniettabile, corrispondenti a 2.000 UI (16,7 µg) di epoetina teta per ml.

Eporatio 2.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

Una siringa preriempita contiene 2.000 unità internazionali (UI) (16,7 µg) di epoetina teta in 0,5 ml di soluzione iniettabile, corrispondenti a 4.000 UI (33,3 µg) di epoetina teta per ml.

Eporatio 3.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

Una siringa preriempita contiene 3.000 unità internazionali (UI) (25 µg) di epoetina teta in 0,5 ml di soluzione iniettabile, corrispondenti a 6.000 UI (50 µg) di epoetina teta per ml.

Eporatio 4.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

Una siringa preriempita contiene 4.000 unità internazionali (UI) (33,3 µg) di epoetina teta in 0,5 ml di soluzione iniettabile, corrispondenti a 8.000 UI (66,7 µg) di epoetina teta per ml.

Eporatio 5.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

Una siringa preriempita contiene 5.000 unità internazionali (UI) (41,7 µg) di epoetina teta in 0,5 ml di soluzione iniettabile, corrispondenti a 10.000 UI (83,3 µg) di epoetina teta per ml.

Eporatio 10.000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

Una siringa preriempita contiene 10.000 unità internazionali (UI) (83,3 µg) di epoetina teta in 1 ml di soluzione iniettabile, corrispondenti a 10.000 UI (83,3 µg) di epoetina teta per ml.

Eporatio 20.000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

Una siringa preriempita contiene 20.000 unità internazionali (UI) (166,7 µg) di epoetina teta in 1 ml di soluzione iniettabile, corrispondenti a 20.000 UI (166,7 µg) di epoetina teta per ml.

Eporatio 30.000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

Una siringa preriempita contiene 30.000 unità internazionali (UI) (250 µg) di epoetina teta in 1 ml di soluzione iniettabile, corrispondenti a 30.000 UI (250 µg) di epoetina teta per ml.

L'epoetina teta (eritropoietina umana ricombinante) è prodotta in Cellule Ovariche di Criceto Cinese (CHO-K1) con tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile (iniezione).

La soluzione è limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

- Trattamento dell'anemia sintomatica associata ad insufficienza renale cronica in pazienti adulti.
- Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti oncologici in chemioterapia per neoplasie maligne non mieloidi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con epoetina teta deve essere iniziato da medici esperti nelle indicazioni sopracitate.

Posologia

Anemia sintomatica associata ad insufficienza renale cronica

I sintomi dell'anemia e le relative conseguenze possono variare in base all'età, al sesso e al quadro clinico complessivo della malattia; è necessaria quindi una valutazione medica del decorso clinico e delle condizioni di ogni singolo paziente. L'epoetina teta deve essere somministrata per via sottocutanea o endovenosa, per raggiungere un livello di emoglobina non superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l).

A causa della variabilità tra pazienti, è possibile osservare occasionalmente valori individuali di emoglobina superiori e inferiori al livello desiderato di emoglobina. La variabilità dell'emoglobina deve essere trattata attraverso la gestione del dosaggio, considerando l'intervallo di valori stabilito come target, che varia dai 10 g/dl (6,21 mmol/l) ai 12 g/dl (7,45 mmol/l). Deve essere evitata una prolungata concentrazione di emoglobina costantemente superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l); di seguito è riportata una guida per gli aggiustamenti posologici adeguati nel caso vengano osservati valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,45 mmol/l).

Deve essere evitato un aumento di emoglobina superiore a 2 g/dl (1,24 mmol/l) nell'arco di 4 settimane.

Se l'aumento di emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,24 mmol/l) in 4 settimane o se il valore di emoglobina supera 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose deve essere ridotta del 25 - 50%. Si raccomanda di monitorare i livelli di emoglobina ogni due settimane, fino alla loro stabilizzazione, ed a intervalli regolari successivamente. Se il livello di emoglobina continua ad aumentare, la terapia deve essere interrotta fino a quando il livello di emoglobina inizia a decrescere, momento in cui la terapia può essere ripresa ad un dosaggio di circa il 25% inferiore alla dose precedentemente somministrata.

In presenza di ipertensione, o malattie cardiovascolari, cerebrovascolari o vascolari periferiche preesistenti, l'aumento ed il valore target di emoglobina devono essere determinati su base individuale, tenendo conto del quadro clinico di ogni singolo paziente.

Il trattamento con epoetina teta è diviso in due fasi.

Fase di correzione

Somministrazione sottocutanea: La posologia iniziale è di 20 UI/kg di peso corporeo 3 volte alla settimana. Qualora l'aumento di emoglobina non fosse adeguato (< 1 g/dl [0,62 mmol/l] in 4 settimane), la dose può essere aumentata dopo 4 settimane a 40 UI/kg, 3 volte alla settimana. Ulteriori aumenti pari al 25% della dose precedente possono essere eseguiti ad intervalli mensili, fino al raggiungimento del livello target individuale di emoglobina.

Somministrazione endovenosa: La posologia iniziale è di 40 UI/kg di peso corporeo 3 volte alla settimana. Se necessario, la dose può essere aumentata dopo 4 settimane a 80 UI/kg, 3 volte alla

settimana, ed ulteriori aumenti pari al 25% della dose precedente devono essere eseguiti ad intervalli mensili.

Per entrambe le vie di somministrazione, la dose massima non deve superare 700 UI/kg di peso corporeo alla settimana.

Fase di mantenimento

La dose deve essere adattata su base individuale per mantenere il livello target di emoglobina tra 10 g/dl (6,21 mmol/l) e 12 g/dl (7,45 mmol/l), che non deve superare i 12 g/dl (7,45 mmol/l). Qualora fosse richiesto un aggiustamento del dosaggio per mantenere il livello desiderato di emoglobina, si raccomanda che la dose venga aggiustata di circa il 25%.

Somministrazione sottocutanea: La dose settimanale può essere somministrata in un'unica iniezione settimanale o suddivisa in tre somministrazioni alla settimana.

Somministrazione endovenosa: I pazienti che risultano stabili con un regime posologico suddiviso in tre somministrazioni settimanali, possono passare ad una somministrazione bisettimanale.

Se viene cambiata la frequenza di somministrazione, il livello di emoglobina deve essere attentamente monitorato e possono rendersi necessari aggiustamenti posologici.

La dose massima non deve superare 700 UI/kg di peso corporeo alla settimana.

Se l'epoetina teta viene sostituita da un'altra epoetina, il livello di emoglobina deve essere attentamente monitorato, e si deve utilizzare la stessa via di somministrazione.

E' richiesto un accurato monitoraggio dei pazienti per assicurarsi che venga utilizzata la dose minima efficace approvata di epoetina teta per ottenere un controllo adeguato dei sintomi dell'anemia, mantenendo una concentrazione di emoglobina inferiore o uguale a 12 g/dl (7,45 mmol/l).

Si deve usare cautela nell'incremento delle dosi di epoetina teta nei pazienti con insufficienza renale cronica. Nei pazienti con una scarsa risposta emoglobinica all'epoetina teta devono essere prese in considerazione spiegazioni alternative per tale scarsa risposta (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Anemia sintomatica in pazienti oncologici in chemioterapia per neoplasie maligne non mieloidi

Nei pazienti con anemia (ad es. con concentrazioni di emoglobina ≤ 10 g/dl [6,21 mmol/l]) l'epoetina teta deve essere somministrata per via sottocutanea. I sintomi e le conseguenze dell'anemia possono variare in base all'età, al sesso e al quadro clinico complessivo della malattia; è necessaria quindi una valutazione medica del decorso clinico e delle condizioni di ogni singolo paziente.

A causa della variabilità tra pazienti, è possibile osservare occasionalmente valori individuali di emoglobina superiori e inferiori al livello desiderato di emoglobina. La variabilità dell'emoglobina deve essere trattata attraverso la gestione del dosaggio, considerando l'intervallo di valori stabilito come target, che varia dai 10 g/dl (6,21 mmol/l) ai 12 g/dl (7,45 mmol/l). Deve essere evitata una prolungata concentrazione di emoglobina costantemente superiore a 12 g/dl (7,45 mmol/l); di seguito è riportata una guida per gli aggiustamenti posologici adeguati nel caso vengano osservati valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,45 mmol/l).

La dose iniziale raccomandata è di 20.000 UI, indipendentemente dal peso corporeo, somministrate una volta alla settimana. Se, dopo 4 settimane di terapia, il livello di emoglobina è aumentato di almeno 1 g/dl (0,62 mmol/l), la dose attuale deve essere proseguita. Se invece il livello di emoglobina non ha registrato un incremento minimo di almeno 1 g/dl (0,62 mmol/l), deve essere considerato un raddoppio della dose settimanale pari a 40.000 UI. Se, dopo altre 4 settimane di terapia, l'aumento di emoglobina è ancora insufficiente, si deve prendere in considerazione un aumento della dose settimanale a 60.000 UI.

La dose massima non deve superare le 60.000 UI alla settimana.

Se, dopo 12 settimane di terapia, il valore dell'emoglobina non è aumentato di almeno 1 g/dl (0,62 mmol/l), è improbabile che vi possa essere una risposta positiva al trattamento, che deve quindi essere interrotto.

Se l'aumento di emoglobina è superiore a 2 g/dl (1,24 mmol/l) in 4 settimane o se il livello di emoglobina supera 12 g/dl (7,45 mmol/l), la dose deve essere ridotta del 25 - 50%. Il trattamento con epoetina teta deve essere temporaneamente sospeso se i livelli di emoglobina superano 13 g/dl (8,07 mmol/l). Una volta che i livelli di emoglobina sono scesi ad un valore di 12 g/dl (7,45 mmol/l) o inferiore, la terapia deve essere reinstaurata ad un dosaggio inferiore del 25% rispetto alla dose precedente.

La terapia deve essere proseguita fino a 4 settimane dopo la fine della chemioterapia.

E' richiesto un accurato monitoraggio dei pazienti per assicurarsi che venga utilizzata la dose minima approvata di epoetina teta per ottenere un controllo adeguato dei sintomi dell'anemia.

Popolazioni particolari

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Eporatio nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 17 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

La soluzione può essere somministrata per via sottocutanea o endovenosa. L'uso sottocutaneo è preferibile nei pazienti non sottoposti ad emodialisi, per evitare punture delle vene periferiche. Se l'epoetina teta viene sostituita da un'altra epoetina, si deve utilizzare la stessa via di somministrazione. Nei pazienti oncologici in chemioterapia per neoplasie maligne non mieloidi, l'epoetina teta deve essere somministrata esclusivamente per via sottocutanea.

Le iniezioni sottocutanee devono essere eseguite nell'addome, nel braccio o nella coscia.

Il sito di iniezione deve essere alternato, e l'iniezione va eseguita lentamente, per evitare disturbi nell'area di iniezione.

Per le istruzioni sulla manipolazione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo, ad altre epoetine e loro derivati o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipertensione non controllata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

Si raccomanda una terapia integrativa di ferro per i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o con saturazione di transferrina inferiore al 20%. Al fine di assicurare un'eritropoiesi efficace, lo stato del ferro deve essere controllato in tutti i pazienti prima e durante il trattamento.

Una mancata risposta alla terapia con epoetina teta deve prontamente indurre ad una ricerca dei fattori causali. Carenze di ferro, acido folico e vitamina B₁₂ riducono l'efficacia delle epoetine e devono pertanto essere corrette. Anche la presenza di infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, intossicazione da alluminio, malattie ematologiche

sottostanti o fibrosi midollare ossea può compromettere la risposta eritropoietica. Una conta dei reticolociti deve essere considerata parte integrante della valutazione clinica.

Aplasia pura della serie eritrocitaria (PRCA)

Se le cause tipiche di non responsività vengono escluse ed il paziente manifesta un calo improvviso dell'emoglobina associato a reticolocitopenia, si deve considerare l'esecuzione di test per gli anticorpi antieritropoietina ed un esame del midollo osseo per la diagnosi di aplasia pura della serie eritrocitaria. Si deve considerare anche l'interruzione del trattamento con epoetina teta.

In associazione con la terapia a base di eritropoietina, epoetina teta inclusa, è stata riportata PRCA causata da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina. Si è osservato che questi anticorpi hanno reattività crociata con tutte le epoetine, e quindi i pazienti con presenza sospetta o confermata di anticorpi neutralizzanti per l'eritropoietina non devono essere trasferiti alla terapia con epoetina teta (vedere paragrafo 4.8).

Per migliorare la tracciabilità delle epoetine, il nome dell'epoetina somministrata deve essere chiaramente indicato nella cartella del paziente.

In caso di riduzione paradossa dell'emoglobina e insorgenza di anemia grave associata a basse conte reticolocitarie, il trattamento con epoetina deve essere interrotto e devono essere determinati gli anticorpi anti-eritropoietina. Alcuni casi sono stati segnalati in pazienti affetti da epatite C trattati con interferone e ribavirina e terapia concomitante con epoetine. Le epoetine non sono approvate per il trattamento dell'anemia associata a epatite C.

Ipertensione

I pazienti in terapia con epoetina teta possono manifestare un aumento della pressione arteriosa o un peggioramento dell'ipertensione preesistente, specialmente nella fase iniziale del trattamento.

Pertanto, i pazienti trattati con epoetina teta, devono essere sottoposti ad un accurato monitoraggio della pressione arteriosa. La pressione arteriosa deve essere adeguatamente controllata prima di iniziare la terapia e durante il suo corso per evitare complicazioni acute, come crisi ipertensive con sintomi simili all'encefalopatia (ad es. cefalea, stato confusionale, disturbi del linguaggio, alterazione della deambulazione) e complicanze correlate (convulsioni, ictus), che possono verificarsi anche in singoli pazienti con pressione arteriosa normale o bassa. Se si verificano queste reazioni, è necessario assicurare un intervento medico immediato e cure intensive appropriate. Una particolare attenzione deve essere posta all'insorgenza di cefalea acuta simile all'emicrania, come possibile segnale di avvertimento.

Gli aumenti della pressione arteriosa possono richiedere un trattamento con medicinali antiipertensivi o un aumento della dose degli antiipertensivi già assunti. Inoltre, si deve considerare una riduzione della dose stabilita di epoetina teta. Se i valori pressori rimangono elevati, potrebbe essere necessario sospendere temporaneamente la terapia con epoetina teta. Una volta che l'ipertensione risulta controllata da una terapia più intensa, il trattamento con epoetina teta deve essere reinstaurato ad un dosaggio ridotto.

Uso improprio

L'uso improprio di epoetina teta da parte di individui sani può indurre un eccessivo aumento dell'emoglobina e dell'ematocrito. Ciò può essere associato a complicazioni a carico del sistema cardiovascolare con rischio per la vita.

Reazioni avverse cutanee severe

In associazione al trattamento con epoetina, sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (SCAR), incluse la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi tossica epidermica (TEN), che possono essere fatali o rappresentare un rischio per la vita. Sono stati osservati casi più severi con epoetine a lunga durata d'azione.

Al momento della prescrizione, i pazienti devono essere informati in merito ai segni e ai sintomi e si deve attuare un attento monitoraggio al fine di verificare potenziali reazioni cutanee. Se si manifestano segni e sintomi riconducibili a queste reazioni, la somministrazione di epoetina teta deve essere immediatamente sospesa e si dovrà prendere in considerazione un trattamento alternativo.

Se il paziente ha sviluppato una reazione cutanea severa come SJS o TEN a causa dell'uso di epoetina teta, il trattamento con epoetina teta non dovrà mai essere ripreso per quel paziente.

Popolazioni particolari

A causa dell'esperienza limitata, l'efficacia e la sicurezza dell'epoetina teta non sono state stabilite nei pazienti con compromissione della funzione epatica o anemia drepanocitica (o falciforme) omozigotica.

Negli studi clinici, i pazienti di età superiore ai 75 anni hanno riportato un'incidenza superiore di eventi avversi seri e gravi, a prescindere dalla relazione di causalità con il trattamento a base di epoetina teta. Inoltre, i decessi sono stati più frequenti nei pazienti di questa fascia di età rispetto ai pazienti più giovani.

Controlli di laboratorio

Si raccomanda di eseguire regolarmente il dosaggio dell'emoglobina, il conteggio delle cellule ematiche e delle piastrine.

Anemia sintomatica associata ad insufficienza renale cronica

L'uso di epoetina teta in pazienti nefrosclerotici non ancora sottoposti ad emodialisi deve essere stabilito individualmente, poichè non può essere esclusa con certezza una possibile accelerazione nella progressione dell'insufficienza renale.

Durante l'emodialisi, i pazienti trattati con epoetina teta possono necessitare di un aumento del trattamento anticoagulante per prevenire coaguli dello shunt arterovenoso.

Nei pazienti con insufficienza renale cronica, il mantenimento della concentrazione di emoglobina non deve superare il limite massimo della concentrazione target raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici si è osservato un aumento del rischio di morte e di eventi cardiovascolari gravi quando le epoetine sono state somministrate per raggiungere livelli di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,45 mmol/l). Gli studi clinici controllati non hanno mostrato benefici significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine quando usate per aumentare le concentrazioni di emoglobina oltre i livelli necessari al controllo dei sintomi associati all'anemia per evitare il ricorso alle trasfusioni di sangue.

Si deve usare cautela nell'incremento delle dosi di epoetina teta nei pazienti con insufficienza renale cronica, poiché dosi cumulative elevate di epoetina possono essere associate a un aumento del rischio di mortalità e di gravi eventi cardiovascolari e cerebrovascolari. Nei pazienti con scarsa risposta emoglobinica alle epoetine devono essere prese in considerazione spiegazioni alternative per tale scarsa risposta (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Anemia sintomatica in pazienti oncologici in chemioterapia per neoplasie maligne non mieloidi Effetto sulla crescita del tumore

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano principalmente la produzione di globuli rossi. I recettori delle eritropoietine possono essere espressi sulla superficie di una varietà di cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, esiste la preoccupazione che le epoetine possano stimolare la crescita di qualsiasi tipo di tumore (vedere paragrafo 5.1).

In diversi studi controllati, non si è osservato alcun miglioramento della sopravvivenza generale o riduzione del rischio di progressione tumorale da parte delle epoetine in pazienti con anemia associata a neoplasie maligne. Negli studi clinici controllati l'uso di epoetine ha mostrato:

- una riduzione del tempo alla progressione del tumore in pazienti con tumore avanzato del distretto testa- collo in radioterapia quando sono state somministrate per raggiungere un livello target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,69 mmol/l),
- una riduzione della sopravvivenza globale ed un aumento dei decessi attribuiti alla progressione della malattia a 4 mesi nei pazienti con carcinoma mammario metastatico in chemioterapia quando sono state somministrate per raggiungere un livello target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,45-8,69 mmol/l),
- aumento del rischio di decesso quando sono state somministrate per raggiungere un livello target di emoglobina pari a 12 g/dl (7,45 mmol/l) in pazienti con neoplasie maligne attive non sottoposti a chemioterapia o radioterapia.

L'uso delle epoetine non è indicato per queste popolazioni di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso (vedere paragrafo 5.1).

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per siringa preriempita, cioè è praticamente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di epoetina teta in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Gli studi sugli animali con altre epoetine non indicano effetti dannosi diretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Eporatio durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se epoetina teta/metaboliti siano escreti nel latte materno, ma i dati relativi a neonati non mostrano assorbimento o attività farmacologica dell'eritropoietina quando somministrata con il latte materno. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Eporatio tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

L'epoetina teta non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Si stima che approssimativamente il 9% dei pazienti possa sperimentare una reazione avversa. Le reazioni avverse più frequenti sono ipertensione, malattie simil-influenzali e cefalea.

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La sicurezza di epoetina teta è stata valutata sulla base dei risultati di studi clinici comprendenti 972 pazienti.

Le reazioni avverse elencate di seguito nella Tabella 1 sono classificate secondo la Classificazione per sistemi e organi. Le frequenze sono definite secondo la seguente convenzione:

Molto comune: $\geq 1/10$;

Comune: $\geq 1/100, < 1/10$;

Non comune: $\geq 1/1.000, < 1/100$;

Raro: $\geq 1/10.000, < 1/1.000$;

Molto raro: $< 1/10.000$;

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

<u>Tabella 1: Reazioni avverse</u>			
<u>Classificazione per sistemi e organi</u>	<u>Reazione avversa</u>	<u>Frequenza</u>	
		<i>Anemia sintomatica associata ad insufficienza renale cronica</i>	<i>Anemia sintomatica in pazienti oncologici in chemioterapia per neoplasie maligne non mieloidi</i>
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>	Aplasia pura della serie eritrocitaria (PRCA)	Non nota	—
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	Reazioni di ipersensibilità	Non nota	
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	Cefalea	Comune	
<i>Patologie vascolari</i>	Ipertensione*	Comune	
	Crisi ipertensive*	Comune	—
	Trombosi di shunt*	Comune	—
	Eventi tromboembolici	—	Non nota
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	Reazioni cutanee*	Comune	
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>	Artralgia	—	Comune
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	Malattia simil-influenzale*	Comune	

*Vedere il sottoparagrafo seguente “Descrizione di reazioni avverse selezionate”

Descrizione di reazioni avverse selezionate

In pazienti con insufficienze renale cronica è stata segnalata aplasia pura della serie eritrocitaria (PRCA) mediata da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina associata alla terapia con epoetina teta in fase *post-marketing*. Se viene diagnosticata una PRCA, la terapia con epoetina teta deve essere interrotta e i pazienti non devono passare a un'altra epoetina ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

Una delle reazioni avverse più frequenti durante il trattamento con epoetina teta è l'aumento della pressione arteriosa o il peggioramento di un'ipertensione preesistente, specialmente nella fase iniziale del trattamento. L'ipertensione si manifesta nei pazienti con insufficienza renale cronica più spesso durante la fase di correzione rispetto alla fase di mantenimento. L'ipertensione può essere trattata con medicinali appropriati (vedere paragrafo 4.4).

Crisi ipertensive con sintomi simili all'encefalopatia (ad es. cefalea, stato confusionale, disturbi del linguaggio, alterazione della deambulazione) e complicanze correlate (convulsioni, ictus) possono verificarsi in singoli pazienti con pressione arteriosa normale o bassa (vedere paragrafo 4.4).

Possono verificarsi trombosi di shunt, particolarmente in pazienti con tendenza all'ipotensione o con complicanze a carico delle fistole arterovenose (ad es. stenosi, aneurismi) (vedere paragrafo 4.4).

Possono verificarsi reazioni cutanee come eruzione cutanea, prurito o reazioni nella sede di iniezione.

In associazione al trattamento con epoetina, sono state segnalate reazioni avverse cutanee severe (SCAR), incluse la sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e la necrolisi tossica epidermica (TEN), che possono essere fatali o rappresentare un rischio per la vita (vedere paragrafo 4.4).

Sono stati riportati sintomi di malattie simil-influenzali quali febbre, brividi e condizioni di astenia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico dell'epoetina teta è molto ampio. In caso di sovradosaggio, può manifestarsi policitemia. In tale circostanza, l'uso di epoetina teta deve essere temporaneamente sospeso.

Se si verifica policitemia grave, possono essere indicati i metodi convenzionali (flebotomia) per ridurre il livello di emoglobina.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altre preparazioni antianemiche, codice ATC: B03XA01

Meccanismo d'azione

L'eritropoietina umana è un ormone glicoproteico endogeno che rappresenta il principale regolatore dell'eritropoiesi attraverso specifiche interazioni con i recettori dell'eritropoietina sulle cellule progenitrici eritroidi del midollo osseo. Essa agisce come fattore stimolante la mitosi e ormone inducente la differenziazione. La produzione di eritropoietina avviene prevalentemente e viene regolata a livello renale in risposta a variazioni dell'ossigenazione tissutale. La produzione di eritropoietina endogena è compromessa nei pazienti con insufficienza renale cronica e la carenza di eritropoietina è la causa primaria dell'anemia in questi pazienti. Nei pazienti affetti da tumore in chemioterapia l'eziologia dell'anemia è multifattoriale. In questi pazienti, la carenza di eritropoietina ed una risposta ridotta delle cellule progenitrici eritroidi all'eritropoietina endogena contribuiscono significativamente all'instaurarsi dell'anemia.

L'epoetina teta è identica nella sua sequenza di aminoacidi e nella composizione di carboidrati (glicosilazione) all'eritropoietina endogena umana.

Efficacia preclinica

L'efficacia biologica dell'epoetina teta è stata dimostrata dopo somministrazione endovenosa e sottocutanea in vari modelli animali *in vivo* (topo, ratto, cane). Dopo somministrazione di epoetina teta, il numero di eritrociti, il valore dell'ematocrito e la conta dei reticolociti aumentano.

Efficacia e sicurezza clinica

Anemia sintomatica associa ad insufficienza renale cronica

I dati relativi a studi sulla fase di correzione condotti in 284 pazienti con insufficienza renale cronica hanno mostrato che i tassi di risposta dell'emoglobina (definiti come livelli di emoglobina superiori a 11 g/dl in due misurazioni consecutive) nel gruppo trattato con epoetina teta (rispettivamente 88,4% e 89,4% in studi in pazienti dializzati e non ancora dializzati) erano comparabili a quelli di epoetina beta (rispettivamente 86,2% e 81,0%). Il tempo mediano alla risposta è stato simile nel gruppo in emodialisi, con 56 giorni, e nel gruppo non ancora sottoposto a dialisi, con 49 giorni.

Due studi randomizzati e controllati sono stati condotti in 270 pazienti emodializzati ed in 288 pazienti non ancora sottoposti a dialisi, stabilizzati con il trattamento a base di epoetina beta. I pazienti sono stati randomizzati per proseguire il loro trattamento attuale o per passare alla terapia con epoetina teta (alla stessa dose di epoetina beta), per mantenere i loro livelli di emoglobina. Durante il periodo di valutazione (da 15 a 26 settimane), il livello medio e mediano di emoglobina nei pazienti trattati con epoetina teta era virtualmente identico al loro livello basale di emoglobina. In questi due studi, 180 pazienti emodializzati e 193 pazienti non sottoposti a dialisi sono stati trasferiti dalla fase di mantenimento con epoetina beta al trattamento con epoetina teta per un periodo di sei mesi, riportando valori stabili di emoglobina ed un profilo di sicurezza simile a quello di epoetina beta. Negli studi clinici, i pazienti non ancora dializzati (somministrazione sottocutanea) hanno interrotto lo studio più frequentemente rispetto ai pazienti dializzati (somministrazione endovenosa), poiché dovevano terminare lo studio quando iniziavano la dialisi.

In due studi a lungo termine, l'efficacia di epoetina teta è stata valutata in 124 pazienti in emodialisi ed in 289 pazienti non ancora sottoposti a dialisi. I livelli di emoglobina sono rimasti all'interno dell'intervallo target desiderato, e l'epoetina teta è stata ben tollerata per un periodo fino a 15 mesi.

Negli studi clinici, i pazienti pre-dialisi sono stati trattati una volta alla settimana con epoetina teta, in particolare 174 pazienti appartenenti allo studio di fase di mantenimento e 111 pazienti dello studio a lungo termine.

Sono state condotte analisi post-hoc di dati aggregati derivanti da studi clinici sulle epoetine in pazienti con insufficienza renale cronica (in dialisi, non in dialisi, con o senza diabete). È stata osservata una tendenza all'aumento delle stime di rischio di mortalità per tutte le cause e di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari associata alle dosi cumulative di epoetina più elevate, indipendentemente dallo stato del diabete o della dialisi (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 4.4).

Anemia sintomatica in pazienti oncologici in chemioterapia per neoplasie maligne non mieloidi

409 pazienti oncologici in chemioterapia sono stati inclusi in due studi prospettici, randomizzati, in doppio cieco e controllati verso placebo. Il primo studio è stato condotto in 186 pazienti anemici con tumori non mieloidi (55% con tumori ematologici e 45% con tumori solidi) in trattamento chemioterapico non a base di platino. Il secondo studio è stato condotto in 223 pazienti con vari tumori solidi in chemioterapia a base di platino. In entrambi gli studi, il trattamento con epoetina teta ha prodotto una risposta significativa dell'emoglobina ($p < 0,001$), definita come un aumento dell'emoglobina ≥ 2 g/dl senza trasfusione, ed una riduzione significativa della necessità di trasfusione ($p < 0,05$) rispetto al placebo.

Effetto sulla crescita del tumore

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di diversi tipi di cellule tumorali.

Sopravvivenza globale e progressione del tumore sono stati esaminati in cinque ampi studi controllati, che hanno coinvolto un totale di 2.833 pazienti, di cui quattro erano in doppio cieco controllati con placebo ed uno in aperto. Due studi hanno reclutato pazienti in trattamento chemioterapico. La concentrazione target di emoglobina nei due studi era > 13 g/dl; nei rimanenti tre studi era invece di 12-14 g/dl. Nello studio in aperto non c'erano differenze in termini di sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante ed il gruppo di controllo. Nei quattro studi

controllati con placebo, i rapporti di rischio (*hazard ratio*) per la sopravvivenza globale variavano tra 1,25 e 2,47 in favore del gruppo di controllo. Questi studi hanno evidenziato un inspiegato eccesso di mortalità statisticamente significativo in pazienti con anemia associata a vari tumori comuni che avevano assunto eritropoietina umana ricombinante rispetto al gruppo di controllo. L'outcome della sopravvivenza globale negli studi non è stato giustificato in maniera soddisfacente dalle differenze riguardo l'incidenza di trombosi e complicanze correlate tra i pazienti che assumevano eritropoietina umana ricombinante ed i pazienti del gruppo di controllo.

I dati provenienti da tre studi controllati con placebo condotti in 586 pazienti oncologici anemici con epoetina teta, non hanno mostrato effetti negativi dell'epoetina teta sulla sopravvivenza. Durante il corso degli studi, la mortalità è stata inferiore nel gruppo trattato con epoetina teta (6,9%) rispetto al gruppo placebo (10,3%).

E' stato effettuato anche un esame sistematico relativo a più di 9.000 pazienti oncologici che hanno partecipato a 57 studi clinici. Una meta-analisi dei dati relativi alla sopravvivenza globale ha prodotto una stima del rapporto di rischio pari a 1,08 in favore del gruppo di controllo (95% IC: 0,99, 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti). Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, 95% IC: 1,35, 2,06; 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato nei pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante. Esiste quindi una chiara evidenza che suggerisce un possibile danno significativo per i pazienti affetti da tumore trattati con eritropoietina umana ricombinante. Fino a che punto questi esiti possano applicarsi alla somministrazione di eritropoietina umana ricombinante in pazienti oncologici in chemioterapia per raggiungere concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl non è chiaro, poichè pochi pazienti con queste caratteristiche erano inclusi nei dati esaminati.

È stata condotta anche un'analisi dei dati individuali dei pazienti in oltre 13.900 pazienti oncologici (in trattamento con chemioterapia, radioterapia, chemio-radioterapia o non sottoposti ad alcun trattamento) partecipanti a 53 studi clinici controllati riguardanti diverse epoetine. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza complessiva ha fornito una stima del rapporto di rischio di 1,06 a favore dei controlli (IC 95%: 1,00; 1,12; 53 studi e 13.933 pazienti) e dei pazienti oncologici trattati con chemioterapia; il rapporto di rischio per la sopravvivenza complessiva è stato di 1,04 (IC 95%: 0,97; 1,11; 38 studi e 10.441 pazienti). La meta-analisi ha anche evidenziato in modo coerente un aumento significativo del rischio relativo di eventi tromboembolici nei pazienti oncologici trattati con eritropoietina umana ricombinante (vedere paragrafo 4.4).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Generali

La farmacocinetica di epoetina teta è stata esaminata in volontari sani, in pazienti con insufficienza renale cronica ed in pazienti oncologici in trattamento chemioterapico. La farmacocinetica di epoetina teta è indipendente dall'età o dal sesso.

Somministrazione sottocutanea

In seguito a somministrazione sottocutanea di 40 UI/kg di peso corporeo di epoetina teta in tre diverse sedi di iniezione (braccio, addome, coscia) in volontari sani, sono stati osservati livelli plasmatici simili. L'entità dell'assorbimento (AUC) era leggermente superiore dopo iniezione nell'addome rispetto alle altre sedi. La concentrazione massima viene raggiunta dopo un periodo medio di 10 - 14 ore e l'emivita terminale media varia da circa 22 a 41 ore.

La biodisponibilità media di epoetina teta dopo somministrazione sottocutanea è approssimativamente del 31% rispetto alla somministrazione endovenosa.

Dopo somministrazione sottocutanea di 40 UI/kg di peso corporeo in pazienti pre-dialisi con insufficienza renale cronica, l'assorbimento prolungato determina un plateau della concentrazione sierica, per cui la massima concentrazione viene raggiunta in media dopo circa 14 ore. L'emivita terminale è superiore rispetto a quella della somministrazione endovenosa, con una media di 25 ore

dopo dose singola e 34 ore allo stato stazionario dopo somministrazione ripetuta tre volte alla settimana, senza fenomeni di accumulo di epoetina teta.

Nei pazienti oncologici in trattamento chemioterapico, dopo somministrazione sottocutanea ripetuta di 20.000 UI di epoetina teta una volta alla settimana, l'emivita terminale è di 29 ore dopo la prima dose e 28 ore allo stato stazionario. Non è stato osservato accumulo di epoetina teta.

Somministrazione endovenosa

Nei pazienti con insufficienza renale cronica sottoposti ad emodialisi, l'emivita di eliminazione di epoetina teta è di 6 ore dopo dose singola e 4 ore allo stato stazionario dopo somministrazione endovenosa ripetuta di 40 UI/kg di peso corporeo di epoetina teta tre volte alla settimana. Non è stato osservato accumulo di epoetina teta. Dopo somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione si avvicina al volume ematico totale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici per l'epoetina teta non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology* e tossicità a dosi ripetute.

I dati preclinici per altre epoetine non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di genotossicità e tossicità della riproduzione.

Negli studi di tossicità riproduttiva effettuati con altre epoetine, sono stati osservati effetti interpretati come secondari alla diminuzione del peso corporeo materno a dosi sufficientemente superiori alla dose umana raccomandata.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio diidrogeno fosfato diidrato
Sodio cloruro
Polisorbato 20
Trometamolo
Acido cloridrico (6 M) (per l'aggiustamento del pH)
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

Eporatio 1.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
2 anni

Eporatio 2.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
2 anni

Eporatio 3.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
2 anni

Eporatio 4.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
2 anni

Eporatio 5.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
30 mesi

Eporatio 10.000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
30 mesi

Eporatio 20.000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
30 mesi

Eporatio 30.000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
30 mesi

Per l'uso ambulatoriale, il paziente può togliere il prodotto dal frigorifero e conservarlo a temperatura non superiore a 25 °C per una sola volta e per un periodo non superiore a 7 giorni senza superare la data di scadenza. Una volta tolto dal frigorifero, il medicinale deve essere utilizzato entro questo arco di tempo o eliminato.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C).

Non congelare.

Tenere la siringa preriempita nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Eporatio 1.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
0,5 ml di soluzione in una siringa preriempita (vetro tipo I) con un tappo copri punta (in gomma bromobutilica), uno stantuffo (in gomma clorobutilica rivestita con teflon) e un ago per iniezione (in acciaio inossidabile) o un ago per iniezione (in acciaio inossidabile) con uno schermo di sicurezza (ago di sicurezza) o un ago per iniezione (in acciaio inossidabile) con un dispositivo di sicurezza.

Confezione da 6 siringhe preriempite; 6 siringhe preriempite con ago di sicurezza o 6 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Eporatio 2.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
0,5 ml di soluzione in una siringa preriempita (vetro tipo I) con un tappo copri punta (in gomma bromobutilica), uno stantuffo (in gomma clorobutilica rivestita con teflon) e un ago per iniezione (in acciaio inossidabile) o un ago per iniezione (in acciaio inossidabile) con uno schermo di sicurezza (ago di sicurezza) o un ago per iniezione (in acciaio inossidabile) con un dispositivo di sicurezza.

Confezione da 6 siringhe preriempite; 6 siringhe preriempite con ago di sicurezza o 6 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Eporatio 3.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita
0,5 ml di soluzione in una siringa preriempita (vetro tipo I) con un tappo copri punta (in gomma bromobutilica), uno stantuffo (in gomma clorobutilica rivestita con teflon) e un ago per iniezione (in acciaio inossidabile) o un ago per iniezione (in acciaio inossidabile) con uno schermo di sicurezza (ago di sicurezza) o un ago per iniezione (in acciaio inossidabile) con un dispositivo di sicurezza.

Confezione da 6 siringhe preriempite; 6 siringhe preriempite con ago di sicurezza o 6 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Eporatio 4.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

0,5 ml di soluzione in una siringa preriempita (vetro tipo I) con un tappo copri punta (in gomma bromobutilica), uno stantuffo (in gomma clorobutilica rivestita con teflon) e un ago per iniezione (in acciaio inossidabile) o un ago per iniezione (in acciaio inossidabile) con uno schermo di sicurezza (ago di sicurezza) o un ago per iniezione (in acciaio inossidabile) con un dispositivo di sicurezza.

Confezione da 6 siringhe preriempite; 6 siringhe preriempite con ago di sicurezza o 6 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Eporatio 5.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

0,5 ml di soluzione in una siringa preriempita (vetro tipo I) con un tappo copri punta (in gomma bromobutilica), uno stantuffo (in gomma clorobutilica rivestita con teflon) e un ago per iniezione (in acciaio inossidabile) o un ago per iniezione (in acciaio inossidabile) con uno schermo di sicurezza (ago di sicurezza) o un ago per iniezione (in acciaio inossidabile) con un dispositivo di sicurezza.

Confezione da 6 siringhe preriempite; 6 siringhe preriempite con ago di sicurezza o 6 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Eporatio 10.000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 ml di soluzione in una siringa preriempita (vetro tipo I) con un tappo copri punta (in gomma bromobutilica), uno stantuffo (in gomma clorobutilica rivestita con teflon) e un ago per iniezione (in acciaio inossidabile) o un ago per iniezione (in acciaio inossidabile) con uno schermo di sicurezza (ago di sicurezza) o un ago per iniezione (in acciaio inossidabile) con un dispositivo di sicurezza.

Confezione da 1, 4 e 6 siringhe preriempite; 1, 4 e 6 siringhe preriempite con ago di sicurezza o 1, 4 e 6 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Eporatio 20.000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 ml di soluzione in una siringa preriempita (vetro tipo I) con un tappo copri punta (in gomma bromobutilica), uno stantuffo (in gomma clorobutilica rivestita con teflon) e un ago per iniezione (in acciaio inossidabile) o un ago per iniezione (in acciaio inossidabile) con uno schermo di sicurezza (ago di sicurezza) o un ago per iniezione (in acciaio inossidabile) con un dispositivo di sicurezza.

Confezione da 1, 4 e 6 siringhe preriempite; 1, 4 e 6 siringhe preriempite con ago di sicurezza o 1, 4 e 6 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Eporatio 30.000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

1 ml di soluzione in una siringa preriempita (vetro tipo I) con una capsula di chiusura copri punta (in gomma bromobutilica), un tappo a stantuffo (in gomma clorobutilica rivestita con teflon) e un ago per iniezione (in acciaio inossidabile) o un ago per iniezione (in acciaio inossidabile) con uno schermo di

sicurezza (ago di sicurezza) o un ago per iniezione (in acciaio inossidabile) con un dispositivo di sicurezza.

Confezione da 1, 4 e 6 siringhe preriempite; 1, 4 e 6 siringhe preriempite con ago di sicurezza o 1, 4 e 6 siringhe preriempite con dispositivo di sicurezza.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le siringhe preriempite sono esclusivamente monouso.

La soluzione deve essere ispezionata visivamente prima dell'uso. Devono essere utilizzate solo le soluzioni limpide, incolori e prive di particelle. La soluzione iniettabile non deve essere agitata e deve raggiungere una temperatura adatta per l'iniezione (15°C-25°C).

Per le istruzioni su come iniettare il medicinale, vedere il foglio illustrativo.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eporatio 1.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/09/573/001

EU/1/09/573/002

EU/1/09/573/029

Eporatio 2.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/09/573/003

EU/1/09/573/004

EU/1/09/573/030

Eporatio 3.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/09/573/005

EU/1/09/573/006

EU/1/09/573/031

Eporatio 4.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/09/573/007

EU/1/09/573/008

EU/1/09/573/032

Eporatio 5.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/09/573/009

EU/1/09/573/010

EU/1/09/573/033

Eporatio 10.000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/09/573/011
EU/1/09/573/012
EU/1/09/573/013
EU/1/09/573/014
EU/1/09/573/015
EU/1/09/573/016
EU/1/09/573/034
EU/1/09/573/035
EU/1/09/573/036

Eporatio 20.000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/09/573/017
EU/1/09/573/018
EU/1/09/573/019
EU/1/09/573/020
EU/1/09/573/021
EU/1/09/573/022
EU/1/09/573/037
EU/1/09/573/038
EU/1/09/573/039

Eporatio 30.000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/09/573/023
EU/1/09/573/024
EU/1/09/573/025
EU/1/09/573/026
EU/1/09/573/027
EU/1/09/573/028
EU/1/09/573/040
EU/1/09/573/041
EU/1/09/573/042

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 ottobre 2009.

Data del rinnovo più recente: 11 settembre 2014.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Germania

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Teva Biotech GmbH
Dornierstraße 10
89079 Ulm
Germania

Merckle GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web europeo dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).