

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

EPREX 2.000 UI/ mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
EPREX 4.000 UI/ mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
EPREX 10.000 UI/ mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
EPREX 40.000 UI/ mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

EPREX 2.000 UI/ mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
Epoetina alfa 2.000 IU/ml (16,8 microgrammi per ml) prodotta con la tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (CHO).

Una siringa preriempita da 0,5 mL contiene 1.000 UI (8,4 microgrammi) di epoetina alfa

EPREX 4.000 UI/ mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
Epoetina alfa 4.000 IU/mL (33,6 microgrammi per ml) prodotta con la tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (CHO).

Una siringa preriempita da 0,5 mL contiene 2.000 UI (16,8 microgrammi) di epoetina alfa

EPREX 10.000 UI/ mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
Epoetina alfa 10.000 UI/mL (84,0 microgrammi per ml) prodotta con la tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (CHO).

Una siringa preriempita da 0,3 mL contiene 3.000 UI (25,2 microgrammi) di epoetina alfa
Una siringa preriempita da 0,4 mL contiene 4.000 UI (33,6 microgrammi) di epoetina alfa
Una siringa preriempita da 0,5 mL contiene 5.000 UI (42,0 microgrammi) di epoetina alfa
Una siringa preriempita da 0,6 mL contiene 6.000 UI (50,4 microgrammi) di epoetina alfa
Una siringa preriempita da 0,8 mL contiene 8.000 UI (67,2 microgrammi) di epoetina alfa
Una siringa preriempita da 1,0 mL contiene 10.000 UI (84,0 microgrammi) di epoetina alfa

EPREX 40.000 UI/ mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
Epoetina alfa: 40.000 UI/mL (corrispondenti a 336,0 microgrammi per ml), prodotta con la tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese (CHO).

Una siringa preriempita da 0,5 mL contiene 20.000 UI (168,0 microgrammi) di epoetina alfa
Una siringa preriempita da 0,75 mL contiene 30.000 UI (252,0 microgrammi) di epoetina alfa
Una siringa preriempita da 1,0 mL contiene 40.000 UI (336,0 microgrammi) di epoetina alfa

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita.

Soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

EPREX è indicato per il trattamento dell'anemia sintomatica associata a insufficienza renale cronica (IRC):

- in pazienti adulti e pediatrici di età compresa tra 1 e 18 anni in emodialisi e in pazienti adulti in dialisi peritoneale.
- in pazienti adulti con insufficienza renale non ancora sottoposti a dialisi per il trattamento dell'anemia grave di origine renale, accompagnata da sintomi clinici nei pazienti.

EPREX è indicato in pazienti adulti in chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di trasfusione come indicato dallo stato generale del paziente (situazione cardiovascolare, anemia preesistente all'inizio della chemioterapia) per il trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale.

EPREX è indicato in pazienti adulti che fanno parte di un programma di predonazione per aumentare la quantità di sangue autologo. Il trattamento è indicato solo in pazienti con anemia di grado moderato (concentrazione di emoglobina nell'intervallo compreso tra 10-13 g/dL [6,2 – 8,1 mmol/L], nessuna carenza di ferro) se le procedure di conservazione del sangue non sono disponibili o sono insufficienti in caso di intervento elettivo di chirurgia maggiore che richieda un elevato quantitativo di sangue (4 o più unità per le donne o 5 o più unità per gli uomini).

EPREX è indicato in pazienti adulti, che non presentino carenze di ferro, prima di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore, ritenuti a elevato rischio di complicazioni da trasfusione, per ridurre l'esposizione a trasfusioni di sangue allogenico. L'uso deve essere limitato a pazienti con anemia di grado moderato (concentrazione di emoglobina nell'intervallo compreso tra 10-13 g/dL), per i quali non sia disponibile un programma di predonazione di sangue autologo, e per i quali si preveda una perdita di sangue moderata (da 900 a 1800 mL).

EPREX è indicato per il trattamento dell'anemia sintomatica (concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dL) in adulti con sindromi mielodisplastiche (MDS) primarie a rischio basso o intermedio-1 e con bassa eritropoietina sierica (< 200 mU/mL).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Prima di iniziare il trattamento con epoetina alfa e quando si decide di aumentare la dose, devono essere valutate e trattate tutte le altre cause di anemia (carenza di ferro, folati o vitamina B₁₂, intossicazione da alluminio, infezioni o infiammazioni, perdite ematiche, emolisi e fibrosi del midollo osseo di qualsiasi origine). Al fine di garantire una risposta ottimale ad epoetina alfa, devono essere garantite riserve adeguate di ferro e, se necessario, deve essere somministrata l'integrazione di ferro (vedere paragrafo 4.4).

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con insufficienza renale cronica (IRC)

Sintomi e sequele dell'anemia possono variare in base al sesso, all'età e alle comorbidità in atto; è necessaria la valutazione delle condizioni cliniche del singolo paziente da parte del medico.

La concentrazione di emoglobina auspicata è compresa tra 10 g/dL e 12 g/dL (6,2 a 7,5 mmol/L). EPREX deve essere somministrato in modo da raggiungere una concentrazione di emoglobina non superiore a 12 g/dL (7,5 mmol/L). Un incremento di emoglobina superiore a 2 g/dL (1,25 mmol/L) in

un periodo di quattro settimane deve essere evitato. In caso accadesse, deve essere effettuato un appropriato aggiustamento di dose.

A causa della variabilità intra-paziente, in un paziente si possono occasionalmente osservare valori di emoglobina superiori e inferiori alla concentrazione di emoglobina auspicata. Tale variabilità deve essere gestita attraverso aggiustamenti della dose, nel rispetto dell'intervallo di concentrazione di emoglobina compreso fra 10 g/dL (6,2 mmol/L) e 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Deve essere evitato un livello di emoglobina costantemente superiore a 12 g/dL (7,5 mmol). Se l'emoglobina aumenta più di 2 g/dL (1,25 mmol/L) al mese, o se livello di emoglobina eccede costantemente i 12 g/dL (7,5 mmol) ridurre la dose di EPREX del 25%. Se l'emoglobina supera i 13 g/dL (8,1 mmol/L) sospendere la terapia finché non ritorni al di sotto di 12 g/dL (7,5 mmol/L) e poi riprendere EPREX a dosi inferiori del 25% delle precedenti.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per assicurare che la dose più bassa efficace autorizzata di EPREX venga utilizzata per assicurare l'adeguato controllo dell'anemia e dei sintomi correlati mantenendo una concentrazione di emoglobina al di sotto o uguale a 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Deve essere prestata cautela nell'aumentare la dose di ESA in pazienti con insufficienza renale cronica. Per i pazienti con una scarsa risposta emoglobinica agli ESA, deve essere ricercata una causa alternativa della scarsa risposta (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Il trattamento con EPREX è diviso in due fasi – fase di correzione e fase di mantenimento.

Pazienti adulti in emodialisi

In pazienti in emodialisi in cui gli accessi venosi sono immediatamente disponibili, è preferibile l'utilizzo della via di somministrazione endovenosa.

Fase di correzione

La dose iniziale è 50 UI/kg di peso, 3 volte la settimana.

Se è necessario, aumentare o diminuire la dose di 25 UI/kg (3 volte la settimana) fino al raggiungimento della concentrazione di emoglobina auspicata nell'intervallo compreso tra 10 g/dL e 12 g/dL (6,2 a 7,5 mmol/L) (questo deve avvenire gradualmente ad intervalli di almeno quattro settimane).

Fase di mantenimento

La dose settimanale totale raccomandata è fra 75 UI/kg e 300 UI/kg.

Deve essere effettuato un appropriato aggiustamento della dose per mantenere i valori di emoglobina entro la concentrazione di emoglobina auspicata tra 10 g/dL e 12 g/dL (6,2 a 7,5 mmol/L).

Pazienti con un livello iniziale di emoglobina molto basso (< 6 g/dL o < 3,75 mmol/L) possono richiedere dosi di mantenimento più alte dei pazienti con un grado iniziale di anemia meno grave (> 8 g/dL o > 5 mmol/L).

Pazienti adulti con insufficienza renale non ancora sottoposti a dialisi

Nei pazienti in cui gli accessi venosi non sono immediatamente disponibili, EPREX può essere somministrato per via sottocutanea.

Fase di correzione

La dose iniziale è 50 UI/kg di peso, 3 volte la settimana seguito, se è necessario, da un aumento della dose di 25 UI/kg (3 volte la settimana) fino al raggiungimento della concentrazione di emoglobina auspicata (questo deve avvenire gradualmente ad intervalli di almeno quattro settimane).

Fase di mantenimento

Durante la fase di mantenimento, EPREX può essere somministrato 3 volte alla settimana e, in caso di somministrazione sottocutanea, una volta alla settimana o una volta ogni due settimane.

La dose e gli intervalli di somministrazione devono essere adattati correttamente per mantenere i valori di emoglobina al livello desiderato: Hb fra 10 e 12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L). L'estensione dell'intervallo di somministrazione può richiedere un aumento della dose.

La dose massima non deve superare 150 UI/kg 3 volte la settimana, 240 UI/kg (fino ad un massimo di 20.000 UI) una volta la settimana o 480 UI/kg (fino ad un massimo di 40.000 UI) una volta ogni 2 settimane.

Pazienti adulti in dialisi peritoneale

Nei pazienti in cui gli accessi venosi non sono immediatamente disponibili, EPREX può essere somministrato per via sottocutanea.

Fase di correzione

La dose iniziale è di 50 UI/kg, 2 volte la settimana.

Fase di mantenimento

La dose di mantenimento raccomandata è compresa tra 25 IU/kg e 50 IU/kg, 2 volte la settimana, ripartite in 2 somministrazioni uguali.

Deve essere effettuato un appropriato aggiustamento della dose per mantenere i valori di emoglobina al livello desiderato: emoglobina fra 10 g/dL e 12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L).

Trattamento dei pazienti adulti con anemia indotta da chemioterapia

I sintomi e sequele dell'anemia possono variare in base all'età, al sesso e alla situazione generale della malattia; è necessaria la valutazione da parte del medico delle condizioni cliniche del singolo paziente.

EPREX deve essere somministrato a pazienti anemici (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dL (6,2 mmol/L)).

La dose iniziale è 150 UI/kg, somministrata per via sottocutanea, 3 volte la settimana.

In alternativa, EPREX può essere somministrato per via sottocutanea alla dose iniziale di 450 UI/kg una volta alla settimana.

Deve essere effettuato un appropriato aggiustamento della dose per mantenere i valori di emoglobina al livello desiderato: emoglobina fra 10 g/dL e 12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L).

A causa della variabilità intra-paziente, in un paziente si possono occasionalmente osservare valori di emoglobina superiori e inferiori alla concentrazione di emoglobina auspicata. Tale variabilità deve essere gestita attraverso aggiustamenti della dose, nel rispetto dell'intervallo della concentrazione di emoglobina auspicata compreso fra 10 g/dL (6,2 mmol/L) e 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Deve essere evitata una concentrazione di emoglobina costantemente superiore a 12 g/dL (7,5 mmol). Le istruzioni per un corretto aggiustamento della dose nel caso in cui l'emoglobina raggiungesse concentrazioni superiori a 12 g/dL (7,5 mmol) sono riportate qui di seguito.

Se, dopo 4 settimane di trattamento la concentrazione dell'emoglobina è aumentata di almeno 1 g/dL (0,62 mmol/L), o la conta dei reticolociti è aumentata di un valore ≥ 40.000 cellule/ μ l rispetto ai valori basali, la dose deve rimanere di 150 UI/kg 3 volte la settimana o di 450 UI/kg 1 volta a settimana.

Se l'aumento della concentrazione dell'emoglobina è < 1 g/dL ($< 0,62$ mmol/L) e quello della conta dei reticolociti è < 40.000 cellule/ μ l rispetto ai valori basali, aumentare la dose a 300 UI/kg 3 volte la settimana. Se, dopo altre 4 settimane di terapia a 300 UI/kg 3 volte la settimana, la concentrazione dell'emoglobina è aumentata di almeno 1 g/dL (0,62 mmol/L) o la conta dei reticolociti è aumentata di un valore ≥ 40.000 cellule/ μ l, la dose deve rimanere a 300 UI/kg 3 volte la settimana.

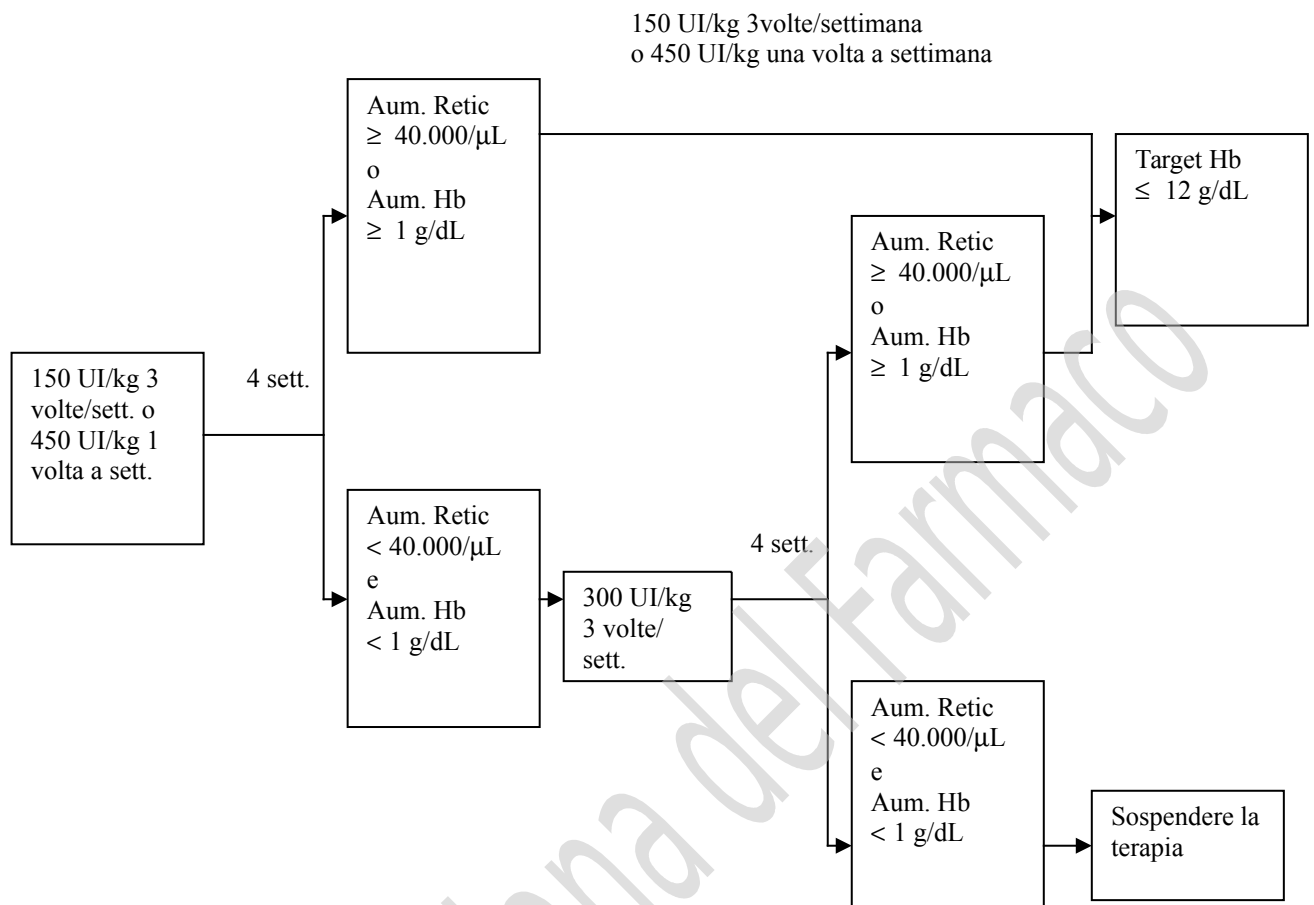
Se l'aumento della concentrazione dell'emoglobina è stata < 1 g/dL ($< 0,62$ mmol/L) e l'incremento dei reticolociti < 40.000 cellule/ μ l rispetto ai valori basali, significa che probabilmente non ci sarà risposta e il trattamento deve essere sospeso.

Aggiustamento della dose per mantenere le concentrazioni di emoglobina tra 10 g/dL – 12 g/dL

Se la concentrazione dell'emoglobina aumenta più di 2 g/dL (1,25 mmol/L) al mese, o se l'emoglobina eccede i 12 g/dL (7,5 mmol/L), ridurre la dose di EPREX, di circa il 25 -50%.

Se la concentrazione dell'emoglobina supera i 13 g/dL (8,1 mmol/L), interrompere la terapia fino a quando la concentrazione scende sotto i 12 g/dL (7,5 mmol/L) e quindi riprendere la terapia con EPREX ad una dose inferiore del 25% rispetto alla dose precedente.

Il dosaggio raccomandato è descritto nel seguente diagramma:



I pazienti devono essere monitorati attentamente per garantire che la dose più bassa approvata di agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) sia utilizzata per fornire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia.

La terapia con EPREX deve essere continuata per un mese dopo il termine della chemioterapia.

Trattamento dei pazienti adulti candidati a interventi chirurgici facenti parte di un programma di pre-donazione di sangue autologo

Pazienti lievemente anemici (ematocrito fra 33-39%) che richiedono un predeposito di 4 o più unità di sangue, devono essere trattati con 600 UI/kg di EPREX per via endovenosa, 2 volte la settimana, durante le 3 settimane precedenti l'intervento.

EPREX deve essere somministrato dopo il completamento della procedura di donazione del sangue.

Trattamento dei pazienti adulti candidati ad intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore

La dose raccomandata è di 600 UI/kg di EPREX somministrata per via sottocutanea, una volta la settimana durante le tre settimane precedenti l'intervento (-21 giorni, -14 giorni e -7 giorni) ed il giorno dell'intervento.

Qualora vi sia la necessità da un punto di vista medico di ridurre il tempo di attesa prima dell'intervento chirurgico ad un periodo inferiore alle tre settimane, una dose di 300 UI/kg di EPREX

deve essere somministrata per via sottocutanea giornalmente per 10 giorni consecutivi prima dell'intervento, il giorno dell'intervento e nei 4 giorni immediatamente successivi ad esso.

Qualora l'emoglobina raggiunga un valore pari o superiore a 15 g/dL, durante il periodo preoperatorio, la somministrazione di EPREX deve essere sospesa e non devono essere somministrate ulteriori dosi.

Trattamento di pazienti adulti con MDS a rischio basso o intermedio-1

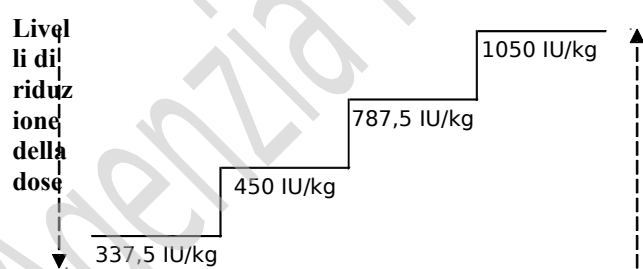
EPREX deve essere somministrato a pazienti con anemia sintomatica (ad esempio concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dL (6,2 mmol/L)).

La dose iniziale raccomandata di EPREX è di 450 UI/kg (per una dose totale massima di 40.000 UI) somministrata per via sottocutanea una volta alla settimana, con intervalli fra le dosi non inferiori a 5 giorni.

Devono essere apportati adeguati aggiustamenti del dosaggio al fine di mantenere le concentrazioni di emoglobina entro il target range di 10-12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L). Si raccomanda di valutare la risposta eritroide iniziale a distanza di 8-12 settimane dall'inizio del trattamento. Gli aumenti e le riduzioni del dosaggio devono essere fatti gradualmente, volta per volta (attenersi allo schema seguente). Devono essere evitate concentrazioni di emoglobina superiori a 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Aumento della dose: la dose non deve essere aumentata oltre il massimo di 1050 UI/kg (dose totale di 80.000 UI) a settimana. Se il paziente non risponde più oppure la concentrazione di emoglobina diminuisce di ≥ 1 g/dL in seguito alla riduzione della dose, questa deve essere aumentata di un livello. Devono intercorrere minimo 4 settimane tra gli aumenti della dose.

Mantenimento e riduzione della dose: quando la concentrazione di emoglobina supera i 12 g/dL (7,5 mmol/L), l'epoetina alfa deve essere sospesa. Quando il livello di emoglobina è < 11 g/dL, è possibile riprendere la somministrazione allo stesso dosaggio o a un dosaggio inferiore, a discrezione del medico. Qualora si verificasse un aumento rapido dell'emoglobina (> 2 g/dL nel corso di 4 settimane), va presa in considerazione la riduzione del dosaggio di un livello.



Livelli di aumento della dose

I sintomi e le complicanze dell'anemia possono variare in base all'età, al sesso e alle concomitanti comorbilità; è necessaria la valutazione da parte di un medico del decorso clinico e della condizione del singolo paziente.

Popolazione pediatrica

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti con insufficienza renale cronica in emodialisi

Sintomi e sequele dell'anemia possono variare in base all'età, al sesso e alle comorbidità in atto; è necessaria la valutazione da parte del medico delle condizioni cliniche del singolo paziente.

Nei pazienti pediatrici la concentrazione di emoglobina auspicata è compresa tra 9,5 g/dL e 11 g/dL (5,9 a 6,8 mmol/L). EPREX deve essere somministrato in modo da raggiungere una concentrazione di emoglobina non superiore a 11 g/dL (6,8 mmol/L). Un incremento di emoglobina superiore a 2 g/dL (1,25 mmol/L) in un periodo di quattro settimane deve essere evitato. In caso accadesse, deve essere effettuato un appropriato aggiustamento di dose.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per assicurare che la dose più bassa autorizzata di EPREX venga utilizzata per assicurare l'adeguato controllo dell'anemia e dei sintomi correlati.

Il trattamento con EPREX è diviso in due fasi: fase di correzione e fase di mantenimento.

Nei pazienti pediatrici in emodialisi dove l'accesso endovenoso è normalmente disponibile, è preferibile la somministrazione per via endovenosa.

Fase di correzione:

La dose iniziale è 50 UI/kg di peso per via endovenosa, 3 volte la settimana.

Se è necessario, aumentare o diminuire la dose di 25 UI/kg (3 volte la settimana) fino al raggiungimento della concentrazione di emoglobina auspicata nell'intervallo compreso tra 9,5 g/dL e 11g/dL (5,9 a 6,8 mmol/L) (questo deve avvenire gradualmente ad intervalli di almeno quattro settimane).

Fase di mantenimento:

Deve essere effettuato un appropriato aggiustamento della dose per mantenere i valori di emoglobina entro la concentrazione di emoglobina auspicata tra 9,5 g/dL e 11 g/dL (5,9 a 6,8 mmol/L).

Generalmente, i bambini con peso corporeo inferiore ai 30 kg richiedono dosi più elevate di mantenimento rispetto ai bambini con peso superiore ai 30 kg ed agli adulti.

Pazienti pediatrici con un livello iniziale di emoglobina molto basso (< 6,8 g/dL o < 4,25 mmol/L) possono richiedere dosi di mantenimento più alte dei pazienti con livelli iniziali di emoglobina più elevati (> 6,8 g/dL o > 4,25 mmol/L).

Anemia in pazienti con insufficienza renale cronica prima di iniziare la dialisi o in dialisi peritoneale

La sicurezza e l'efficacia di EPREX in pazienti con insufficienza renale cronica con anemia prima di iniziare la dialisi o in dialisi peritoneale non sono state stabilite. I dati attualmente disponibili per l'uso sottocutaneo di EPREX in queste popolazioni sono descritti nel paragrafo 5.1 ma non può essere fatta nessuna raccomandazione sulla posologia.

Trattamento dei pazienti pediatrici con anemia indotta da chemioterapia

La sicurezza e l'efficacia di EPREX nei pazienti pediatrici che ricevono chemioterapia non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.1).

Trattamento dei pazienti chirurgici pediatrici facenti parte di un programma di predonazione autologa

La sicurezza e l'efficacia di EPREX nei pazienti pediatrici non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Trattamento dei pazienti pediatrici in attesa di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore

La sicurezza e l'efficacia di EPREX nei pazienti pediatrici non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Prestare attenzione prima di manipolare o somministrare il medicinale.

Prima dell'uso, lasciare la siringa di EPREX a riposo fino a quando non raggiunge la temperatura ambientale. Questa operazione solitamente richiede tra i 15 e 30 minuti.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con insufficienza renale cronica

Nei pazienti con insufficienza renale cronica dove l'accesso endovenoso è normalmente disponibile (pazienti in emodialisi) è preferibile la somministrazione di EPREX per via endovenosa.

Dove l'accesso endovenoso non è subito disponibile (pazienti non ancora sottoposti a dialisi e pazienti in dialisi peritoneale) EPREX può essere somministrato per via sottocutanea.

Trattamento dei pazienti adulti con anemia indotta da chemioterapia.

EPREX deve essere somministrato per via sottocutanea.

Trattamento dei pazienti chirurgici adulti facenti parte di un programma di predonazione autologa

EPREX deve essere somministrato per via endovenosa.

Trattamento dei pazienti adulti in attesa di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore

EPREX deve essere somministrato per via sottocutanea.

Trattamento di pazienti adulti con MDS a rischio basso o intermedio-1

EPREX deve essere somministrato per via sottocutanea.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica in emodialisi

Nei pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica dove l'accesso endovenoso è normalmente disponibile (pazienti in emodialisi), è preferibile la somministrazione di EPREX per via endovenosa.

Somministrazione per via endovenosa

La somministrazione deve avvenire in almeno 1-5 minuti a seconda della dose totale.

In pazienti emodializzati, l'iniezione in bolo può essere effettuata, durante la dialisi, attraverso un accesso venoso adeguato nella linea di dialisi. In alternativa, l'iniezione può essere fatta al termine

della dialisi, attraverso l'accesso alla fistola, seguita da somministrazione di 10 mL di soluzione fisiologica per sciacquare le vie di accesso e assicurare una soddisfacente immissione del prodotto nel circolo ematico.

In pazienti che hanno presentato reazioni di tipo influenzale, è preferibile una somministrazione più lenta (vedere paragrafo 4.8).

Non somministrare EPREX per infusione endovenosa o in soluzione con altri farmaci.

Somministrazione per via sottocutanea

Non si deve generalmente superare il volume massimo di 1 mL per ciascun sito di iniezione. In caso di volumi maggiori si deve scegliere più di un sito di iniezione.

Le iniezioni devono essere fatte negli arti o nella parete addominale anteriore.

Nel caso in cui il medico ritenga che il paziente o la persona che lo assiste siano in grado di somministrare EPREX per via sottocutanea in modo sicuro e appropriato, devono essere fornite le istruzioni per una corretta dose e somministrazione.

Come per altri prodotti iniettabili, controllare che non vi siano particelle nella soluzione o variazioni di colore.

Scala graduata

L'etichetta della siringa contiene una scala graduata numerata per consentire la somministrazione di una parte della dose (vedere paragrafo 6.6). Tuttavia, il prodotto è solo per uso singolo. Deve essere presa solo una dose di EPREX da ciascuna siringa

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

I pazienti che sviluppano Aplasia Pura delle Cellule della serie Rossa (PRCA) a seguito del trattamento con qualsiasi eritropoietina, non devono essere trattati con EPREX o con altre eritropoietine (vedere paragrafo 4.4 PRCA).

Ipertensione non controllata.

Devono essere tenute presenti, nei pazienti trattati con EPREX, tutte le controindicazioni associate al programma di predeposito di sangue autologo.

L'impiego di EPREX è controindicato in presenza di gravi disturbi vascolari a livello coronarico, arterioso periferico, carotideo o cerebrale in pazienti candidati ad interventi di chirurgia maggiore ortopedica elettiva e non facenti parte di un programma di predeposizione autologa. L'impiego è altresì controindicato in pazienti con recenti episodi di infarto del miocardio o altre complicazioni cerebrovascolari.

Pazienti candidati a interventi chirurgici che per qualunque motivo non possano ricevere una adeguata profilassi antitrombotica.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome commerciale e il numero di lotto del prodotto somministrato devono essere chiaramente registrati.

Generali

In tutti i pazienti che ricevono epoetina alfa, la pressione deve essere attentamente monitorata e controllata come necessario. Epoetina alfa deve essere usata con cautela in presenza di ipertensione non trattata, trattata in modo inadeguato o difficilmente controllabile. Può essere necessario iniziare o intensificare un trattamento antiipertensivo. Nel caso in cui la pressione non possa essere controllata, il trattamento con epoetina alfa deve essere interrotto.

Si sono verificate crisi ipertensive con encefalopatia e convulsioni, che hanno richiesto una attenzione immediata da parte di un medico e cure mediche intensive, durante il trattamento con epoetina alfa anche nei pazienti con precedente pressione sanguigna normale o bassa. Deve essere prestata particolare attenzione a fitte improvvise simili all'emicrania come possibile segnale di avvertenza (vedere paragrafo 4.8).

L'epoetina alfa deve essere usata con cautela in pazienti con epilessia, storia di convulsioni o condizioni mediche associate alla predisposizione all'attività convulsiva come infezioni del sistema nervoso centrale e metastasi cerebrali.

L'epoetina alfa deve essere usata con cautela in pazienti con insufficienza epatica cronica. La sicurezza di epoetina alfa non è stata stabilita nei pazienti con disfunzione epatica.

Un aumento dell'incidenza di eventi trombotici vascolari (TVE) è stato osservato in pazienti che hanno ricevuto gli ESA (vedere paragrafo 4.8). Questi includono trombosi venosa ed arteriosa ed embolia (tra i quali alcuni con esito fatale) come trombosi venosa profonda, embolia polmonare, trombosi retinica ed infarto del miocardio. In aggiunta, sono stati segnalati accidenti cerebrovascolari (inclusi infarto cerebrale, emorragia cerebrale e attacchi ischemici transitori).

Il rischio di queste TVE deve essere attentamente pesato verso il beneficio che deriva dal trattamento con epoetina alfa in particolare nei pazienti con fattori di rischio preesistenti di TVE, inclusa l'obesità e la precedente storia di TVE (ad esempio trombosi venose profonde, embolia polmonare e accidenti cerebrovascolari)

In tutti i pazienti devono essere attentamente monitorati i livelli di emoglobina a causa di un potenziale aumento del rischio di eventi tromboembolici ed esiti fatali quando i pazienti vengono trattati a livelli di emoglobina superiori alla concentrazione indicata per l'uso del medicinale.

Durante il trattamento con epoetina alfa si può verificare un moderato aumento dose-dipendente, seppure entro la norma, della conta piastrinica. Questo fenomeno regredisce nel corso della terapia. Inoltre, è stata segnalata trombocitemia superiore all'intervallo considerato normale. Si raccomanda di monitorare regolarmente le piastrine durante le prime 8 settimane di terapia.

Tutte le possibili cause di anemia (carenza di ferro, folati o carenza di vitamina B12, intossicazione da alluminio, infezione o infiammazione, perdita di sangue, emolisi e fibrosi del midollo osseo di qualsiasi origine) devono essere valutate e trattate prima di iniziare il trattamento con epoetina alfa e quando si decide di aumentarne la dose. Nella maggior parte dei casi, i valori di ferritina sierica diminuiscono contemporaneamente all'aumento dei valori di ematocrito. Al fine di assicurare una risposta ottimale ad epoetina alfa, devono essere assicurate adeguate riserve di ferro e, se necessario, devono essere somministrate integrazioni di ferro (vedere paragrafo 4.2):

- Per i pazienti con insufficienza renale cronica, è raccomandata l'integrazione con il ferro se i livelli di ferritina sono inferiori a 100 ng/mL (ferro elementare per gli adulti da 200 a 300 mg/giorno per via orale e per i bambini da 100 a 200 mg/giorno per via orale).

- Per i pazienti oncologici, è raccomandata l'integrazione con il ferro se i valori di saturazione della transferrina sono inferiori al 20% (ferro elementare da 200 a 300 mg/giorno per via orale).
- Per i pazienti facenti parte di un programma di predonazione autologa, deve essere somministrata l'integrazione con il ferro (ferro elementare 200 mg/giorno per via orale) alcune settimane prima dell'inizio del predeposito autologo al fine di raggiungere alte riserve di ferro prima di iniziare la terapia con epoetina alfa e durante il corso della terapia con epoetina alfa.
- Per i pazienti in attesa di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore, deve essere somministrata l'integrazione con il ferro (ferro elementare 200 mg/giorno per via orale) nel corso della terapia con epoetina alfa. Se possibile, deve essere iniziata l'integrazione con il ferro prima di iniziare la terapia con epoetina alfa al fine di raggiungere una adeguata riserva di ferro.

In pazienti trattati con epoetina alfa è stata osservata molto raramente l'insorgenza o l'esacerbazione di porfiria.

L'epoetina alfa deve essere utilizzata con cautela in pazienti con porfiria.

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 EPREX 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 EPREX, il trattamento con EPREX non dovrà mai essere ripreso in quel paziente.

Il cappuccio protettivo dell'ago sulla siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice), che può causare gravi reazioni allergiche in soggetti sensibili al lattice.

Il cambio di terapia da un ESA ad un altro deve essere effettuato solo sotto appropriata supervisione.

Aplasia Pura delle Cellule della serie Rossa (PRCA)

L'Aplasia Pura delle Cellule della serie Rossa (PRCA) mediata da anticorpi è stata riscontrata dopo mesi o anni di trattamento con epoetina alfa.

Sono stati segnalati anche casi in pazienti con epatite C trattati con interferone e ribavirina, quando somministrati in associazione con ESA. Epoetina alfa non è approvato nel trattamento dell'anemia associata a epatite C.

In pazienti che mostrano una perdita improvvisa di efficacia, definita come diminuzione dei valori di emoglobina (da 1 a 2 g/dL al mese) con un incremento della necessità di trasfusioni, deve essere effettuata una conta dei reticolociti e devono essere valutate le cause note che impediscono la risposta (come carenza di ferro, folati e Vitamina B₁₂, intossicazione da alluminio, infezione o infiammazione, perdite di sangue, emolisi e fibrosi del midollo osseo di qualsiasi origine).

Una diminuzione paradossa nei valori di emoglobina e lo sviluppo di una grave anemia associata ad una bassa conta dei reticolociti deve indurre ad interrompere il trattamento con epoetina alfa e ad eseguire un test per la presenza di anticorpi anti-eritropoietina. Deve inoltre essere valutata l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo per una diagnosi di PRCA.

Non deve essere iniziato alcun trattamento con altri ESA a causa del rischio di reazione crociata.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica (IRC):

Ai pazienti con insufficienza renale cronica in trattamento con epoetina alfa devono essere misurati regolarmente i livelli di emoglobina fino al raggiungimento di un livello stabile e successivamente misurati periodicamente.

In pazienti con insufficienza renale cronica per ridurre i rischi di aumenti pressori, l'emoglobina deve aumentare di circa 1 g/dL/mese (0,62 mmol/L) e non deve superare 2 g/dL/mese (1,25 mmol/L).

In pazienti con insufficienza renale cronica la concentrazione di emoglobina di mantenimento non deve superare il valore massimo dell'intervallo della concentrazione di emoglobina, come riportato al paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumentato rischio di mortalità e di eventi cardiovascolari seri quando gli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESAs) erano somministrati per raggiungere un livello di concentrazione emoglobinica superiore a 12 g/dL (7,5 mmol/ml).

Studi clinici controllati non hanno evidenziato benefici significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine quando la concentrazione di emoglobina supera il livello necessario per il controllo dei sintomi dell'anemia e per evitare trasfusioni di sangue.

Si deve prestare cautela nell'aumentare la dose di EPREX in pazienti con insufficienza renale cronica dal momento che alte dosi cumulative di epoetina possono essere associate ad un rischio aumentato di mortalità, di gravi eventi cardiovascolari e cerebrovascolari. Per i pazienti con una scarsa risposta emoglobinica alle epoetine, deve essere ricercata una causa alternativa per questa scarsa risposta (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

I pazienti con insufficienza renale cronica trattati con epoetina alfa per via sottocutanea devono essere monitorati regolarmente per perdita di efficacia, intesa come assenza o diminuzione della risposta ad epoetina alfa nei pazienti che precedentemente presentavano risposta al trattamento. Questo fenomeno è caratterizzato da una persistente diminuzione dei valori di emoglobina a fronte di un incremento del dosaggio di epoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Alcuni pazienti trattati con epoetina alfa ad intervalli di somministrazione più estesi (maggiori di una volta alla settimana) possono non mantenere livelli di emoglobina adeguati (vedere paragrafo 5.1) e possono richiedere un aumento della dose. I livelli di emoglobina devono essere monitorati regolarmente.

Si sono presentate trombosi degli accessi vascolari, in pazienti in emodialisi, specialmente in pazienti con tendenza all'ipotensione e con complicanze delle fistole arterovenose (es. stenosi, aneurismi, ecc.). In questi pazienti si raccomanda un controllo preventivo degli accessi vascolari e una profilassi della trombosi con somministrazione ad es. di acido acetilsalicilico.

In casi isolati è stata osservata iperkaliemia, sebbene non sia stata stabilita la causalità. Gli elettroliti sierici devono essere monitorati in pazienti affetti da insufficienza renale cronica. Qualora si osservino valori elevati (o crescenti) del livello sierico di potassio, in aggiunta all'ideale trattamento dell'iperkaliemia, deve essere considerata la possibilità di interrompere la somministrazione di epoetina alfa finché non siano stati corretti i livelli sierici di potassio.

Frequentemente durante l'emodialisi è richiesto un aumento della dose di eparina in seguito all'aumento del valore di ematocrito. Se l'aggiustamento delle dosi di eparina non è ottimale, si può verificare l'occlusione del dializzatore.

In base ai dati finora disponibili la correzione dell'anemia con epoetina alfa in pazienti adulti con insufficienza renale non ancora sottoposti a dialisi non accelera la progressione dell'insufficienza renale.

Trattamento dei pazienti con anemia indotta da chemioterapia

Ai pazienti oncologici in trattamento con epoetina alfa devono essere misurati regolarmente i livelli di emoglobina fino al raggiungimento di un livello stabile e successivamente misurati periodicamente.

Le eritropoietine sono fattori di crescita che stimolano essenzialmente la produzione dei 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 preoccupazione teorica che le eritropoietine possano stimolare la crescita tumorale.

Il ruolo degli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESAs) nella progressione tumorale o nella riduzione della sopravvivenza libera da progressione non può essere escluso.

In studi clinici controllati l'uso di epoetina alfa e di altri agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESAs) è stato associato ad una diminuzione del controllo locoregionale del tumore o a diminuzione della sopravvivenza globale:

- ridotto controllo locoregionale in pazienti con tumore avanzato della testa-collo in radioterapia quando somministrati per raggiungere livelli di emoglobina superiori a 14 g/dL (8,7 mmol/L);
- ridotta sopravvivenza globale e aumento di mortalità attribuibile a progressione della malattia a 4 mesi in pazienti con tumore metastatico della mammella in trattamento chemioterapico, quando somministrati per raggiungere livelli di emoglobina tra 12-14 g/dL (7,5-8,7 mmol/L);
- aumentato rischio di mortalità quando somministrati per raggiungere livelli di emoglobina di 12 g/dL (7,5 mmol/L); in pazienti con neoplasia attiva non in trattamento chemio e/o radioterapico. Il trattamento con agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESAs) non è indicato in questa popolazione di pazienti.
- Osservato aumento del rischio del 9% di progressione tumorale (PD) o morte nel gruppo epoetina alfa più Standard of Care (SOC) da una analisi primaria e aumento del rischio del 15% che non può essere statisticamente escluso nei pazienti con carcinoma mammario metastatico che ricevono chemioterapia quando somministrati per raggiungere una concentrazione emoglobinica tra 10 e 12 g/dL (6,2 – 7,5 mmol/L).

Alla luce di quanto sopra descritto, in alcune situazioni cliniche, per il trattamento dell'anemia in pazienti con cancro, la trasfusione di sangue deve essere preferita. La decisione di somministrare eritropoietina ricombinante deve essere basata su una valutazione beneficio-rischio con il coinvolgimento individuale del paziente, che deve considerare il proprio particolare contesto clinico. I fattori che devono essere considerati durante tale valutazione devono includere il tipo di tumore e il suo stadio d'avanzamento; il grado di anemia; l'aspettativa di vita; l'ambiente nel quale il paziente viene trattato; le preferenze del paziente (vedere paragrafo 5.1).

Nei pazienti oncologici in trattamento chemioterapico, l'intervallo di 2-3 settimane che intercorre tra la somministrazione e la comparsa dei globuli rossi indotti dall'ESA deve essere attentamente considerato per la valutazione dell'appropriatezza della terapia con epoetina alfa (pazienti a rischio di trasfusione).

Pazienti adulti candidati a interventi chirurgici facenti parte di programmi di predonazione di sangue autologo

Devono essere rispettate tutte le avvertenze e le precauzioni speciali associate al programma di predonazione di sangue autologo, specialmente la sostituzione di routine del volume.

Pazienti candidati ad intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore

Nel preoperatorio devono sempre essere seguite le buone pratiche di gestione del sangue.

I pazienti candidati a interventi elettivi di chirurgia ortopedica maggiore devono ricevere un'adeguata profilassi antitrombotica, poiché eventi trombotici e vascolari possono manifestarsi in pazienti sottoposti a interventi chirurgici, specialmente in quelli con disturbi cardiovascolari di base. Inoltre, devono essere assunte speciali precauzioni nei pazienti con predisposizione allo sviluppo di Trombosi Venose Profonde (TVP). Inoltre, in pazienti con un'emoglobina basale > 13 g/dL, la possibilità che un trattamento con epoetina alfa possa essere associato ad un aumento del rischio di eventi trombotici/vascolari post-operatori non può essere esclusa. Pertanto, epoetina alfa non deve essere impiegata in pazienti con emoglobina basale > 13 g/dL.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, vale a dire essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed interazioni di altro tipo

Non è provato che il trattamento con epoetina alfa alteri il metabolismo di altri farmaci. Medicinali che diminuiscono l'eritropoiesi possono diminuire la risposta ad epoetina alfa.

Poiché la ciclosporina si lega ai globuli rossi, può esistere un'interazione con questo farmaco.

In caso di somministrazione concomitante, i livelli ematici di ciclosporina devono essere monitorati e la dose di questa aggiustata in base all'aumento dell'ematocrito.

Non risultano interazioni *in vitro* fra G-CSF, GM-CSF ed epoetina alfa per quanto riguarda la differenziazione ematologica o la proliferazione *in vitro* di campioni biotici tumorali.

In pazienti adulti di sesso femminile con cancro alla mammella metastatico, la co-somministrazione sottocutanea di 40.000 UI/ml di epoetina alfa con trastuzumab 6 mg/kg non ha avuto effetti sulla farmacocinetica di trastuzumab.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili studi adeguati e ben controllati in donne in gravidanza. Studi condotti sugli animali hanno mostrato tossicità sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3). Di conseguenza, epoetina alfa deve essere usata in gravidanza solo se il beneficio atteso supera i rischi potenziali per il feto. L'uso di epoetina alfa non è raccomandato in donne in gravidanza candidate a interventi chirurgici, che partecipano a un programma di predonazione di sangue autologo.

Allattamento

Non è noto se l'epoetina alfa esogena viene secreta nel latte materno umano. Epoetina alfa deve essere utilizzata con cautela in donne che allattano. La decisione di continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con epoetina alfa deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento al seno per il neonato e il beneficio della terapia con epoetina alfa per la donna.

L'uso di epoetina alfa non è raccomandato in donne in allattamento candidate a interventi chirurgici, che partecipano a un programma di predonazione di sangue autologo.

Fertilità

Non ci sono studi che valutano l'effetto potenziale di epoetina alfa sulla fertilità maschile o femminile.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La più frequente reazione avversa al farmaco durante il trattamento con epoetina alfa è un aumento dose-dipendente della pressione, o l'aggravamento di ipertensione preesistente.

Si raccomanda di monitorare l'andamento pressorio particolarmente all'inizio della terapia (vedere paragrafo 4.4).

Le più frequenti reazioni avverse al farmaco che si sono verificate in studi clinici con epoetina alfa sono diarrea, nausea, vomito, ipertensione e mal di testa. Sintomi simil-influenzali possono insorgere prevalentemente all'inizio della terapia.

La congestione del tratto respiratorio, che include eventi di congestione del tratto respiratorio superiore, congestione nasale e rino- faringite, è stata segnalata negli studi clinici con estensione dell'intervallo della dose nei pazienti adulti con insufficienza renale non ancora sottoposti a dialisi.

È stato osservato un aumento dell'incidenza di eventi trombotici vascolari (TVE) nei pazienti che hanno ricevuto ESA (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Di un totale di 3.417 pazienti in 25 studi clinici, randomizzati, in doppio cieco controllati con placebo o con lo standard di cura, il profilo generale di sicurezza di EPREX è stato valutato 2.094 pazienti anemici. In 4 studi sull'insufficienza renale cronica, sono stati inclusi 228 pazienti ICR trattati con epoetina alfa (2 studi in pre-dialisi [N=131 pazienti ICR esposti] e 2 in dialisi [N=97 pazienti ICR esposti]); 1.404 pazienti oncologici esposti in 16 studi sull'anemia causata dalla chemioterapia; 147 pazienti esposti in 2 studi per la pre-donazione di sangue autologo; 213 pazienti esposti in 1 studio nel periodo perioperatorio e 102 pazienti esposti in 2 studi per MDS. Le reazioni avverse al farmaco segnalate per $\geq 1\%$ dei pazienti trattati con epoetina alfa in questi studi clinici sono mostrate nella tabella seguente.

Si applicano le seguenti definizioni per le diverse frequenze: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (non può essere stimata dai dati degli studi clinici disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (CSO)	Reazioni avverse (livello di termine preferito)	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Aplasia pura delle cellule della serie rossa ³ , trombocitemia	Rara
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperkaliemia ¹	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità ³	Non comune
	Reazione anafilattica ³	Rara
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune

	Convulsioni	Non comune
Patologie vascolari	Iperensione, trombosi venose e arteriose ²	Comune
	Crisi ipertensive ³	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Comune
	Congestione delle vie respiratorie	Non comune
Patologie gastrointestinali	Diarrea, nausea, vomito	Molto comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Eruzione cutanea	Comune
	Orticaria ³	Non comune
	Edema angioneurotico ³	Non nota
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Artralgia, dolore osseo, mialgia, dolore alle estremità	Comune
Patologie congenite, familiari e genetiche	Porfiria acuta ³	Rara
Patologie sistemiche e condizioni relative al sito di somministrazione	Piressia	Molto comune
	Brividi, sindrome simil-influenzale, reazioni al sito di iniezione, edema periferico	Comune
	Inefficacia del farmaco ³	Non nota
Esami diagnostici	Positivo all'anticorpo anti-eritropoietina	Rara
¹ Comune in dialisi ² Include eventi arteriosi e venosi, fatali e non fatali, come trombosi venosa profonda, embolia polmonare, trombosi della retina, trombosi arteriosa (fra cui infarto del miocardio), incidenti cerebrovascolari (fra cui infarto ed emorragia cerebrali), attacchi ischemici transitori, trombosi dello shunt (inclusi gli strumenti per la dialisi) e trombosi all'interno degli aneurismi dello shunt arterovenoso. ³ Discusso nel paragrafo seguente e/o al paragrafo 4.4		

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Sono state segnalate reazioni di ipersensibilità, incluso casi di eruzione cutanea (incluso orticaria), reazioni anafilattiche e edema angioneurotico.

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).

Si sono verificate crisi ipertensive con encefalopatia e convulsioni, che hanno richiesto una attenzione immediata da parte di un medico e cure mediche intensive, durante il trattamento con epoetina alfa anche in pazienti con pressione del sangue precedente normale o bassa. Deve essere prestata particolare attenzione ad improvvise fitte simili all'emicrania come possibile segnale di avvertenza (vedere paragrafo 4.4).

Aplasia Pura delle Cellule della serie Rossa mediata da anticorpi è stata riportata molto raramente in <1/10.000 casi per paziente anno dopo mesi o anni dal trattamento con EPREX (vedere paragrafo 4.4). Sono stati riportati più casi con la via di somministrazione sottocutanea (SC), rispetto alla via endovenosa (EV).

Pazienti adulti con MDS a rischio basso o intermedio-1

In uno studio randomizzato, multicentrico, condotto in doppio cieco, e controllato con placebo, 4 soggetti (4,7%) hanno manifestato eventi trombo embolici vascolari (TVEs) (morte improvvisa, ictus ischemico, embolia e flebiti). Tutti gli eventi tromboembolici vascolari (TVEs) si sono verificati nel gruppo trattato con epoetina alfa e nelle prime 24 settimane dello studio. Sono stati confermati tre

eventi tromboembolici vascolari (TVEs), mentre nel quarto caso (morte improvvisa), l'evento tromboembolico non è stato confermato. Due soggetti presentavano fattori di rischio significativi (fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca e tromboflebiti).

Popolazione pediatrica con insufficienza renale cronica in emodialisi

L'esposizione dei pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica in emodialisi negli studi clinici e nell'esperienza post marketing è limitata. In questa popolazione non sono stati riportati eventi avversi specifici della popolazione pediatrica non menzionati nella tabella precedente o qualsiasi reazione avversa tipica della malattia di base.

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 all'indirizzo

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico di epoetina alfa è molto ampio. Il sovradosaggio con epoetina alfa può produrre effetti che sono estensioni degli effetti farmacologici dell'ormone. Una flebotomia può essere effettuata se risultano livelli eccessivamente alti di emoglobina.

Ulteriori cure di supporto devono essere fornite come richiesto dalle condizioni del paziente.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antianemico, codice ATC: B03XA01.

Meccanismo d'azione

L'eritropoietina (EPO) è un ormone glicoproteico prodotto principalmente per via renale in risposta all'ipossia ed è il regolatore chiave della produzione di globuli rossi (RBC). L'EPO è coinvolta in tutte le fasi dello sviluppo eritroide e ha il suo principale effetto a livello dei precursori eritroidi. Dopo che l'EPO si è legata al suo recettore sulla superficie cellulare, attiva vie di trasduzione del segnale che interferiscono con l'apoptosi e stimola la proliferazione cellulare eritroide. L'eritropoietina umana ricombinante (epoetina alfa), espressa in cellule ovariche di criceto cinese, ha una sequenza di 165 amminoacidi identica a quella dell'EPO urinaria umana; le 2 sono indistinguibili sulla base di saggi funzionali. Il peso molecolare apparente dell'eritropoietina è compreso tra 32.000 e 40.000 dalton.

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di eritrociti. Recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di una varietà di cellule tumorali.

Effetti farmacodinamici

Volontari sani

Dopo dosi singole di epoetina alfa (da 20.000 a 160.000 UI per via sottocutanea), è stata osservata una risposta dose-dipendente per i marcatori farmacodinamici investigati tra cui: reticolociti, globuli rossi ed emoglobina. È stato osservato un profilo definito concentrazione-temporale con picco e ritorno al basale per modifiche alla percentuale di reticolociti. Un profilo meno definito è stato

osservato per eritrociti ed emoglobina. In generale, tutti i marcatori farmacodinamici sono aumentati in modo lineare con dosi che raggiungono la massima risposta ai massimi livelli di dose.

Ulteriori studi di farmacodinamica hanno investigato 40.000 UI una volta alla settimana rispetto a 150 UI/kg 3 volte alla settimana. Nonostante le differenze dei profili di concentrazione-temporale, la risposta farmacodinamica (come misurazione dalle variazioni percentuali di reticolociti, emoglobina e globuli rossi totali) era simile per questi regimi. Ulteriori studi hanno confrontato il regime di 40.000 UI di epoetina alfa una volta alla settimana con dosi bisettimanali che vanno da 80.000 a 120.000 UI per via sottocutanea. Nel complesso, sulla base dei risultati di questi studi di farmacodinamica su soggetti sani, il regime di dosaggio di 40.000 UI una volta alla settimana sembra essere più efficace nella produzione di globuli rossi rispetto ai regimi bisettimanali nonostante sia stata osservata una similarità nella produzione dei reticolociti nei regimi di una volta alla settimana e bisettimanali.

Insufficienza renale cronica

L'epoetina alfa ha dimostrato di stimolare l'eritropoiesi nei pazienti anemici con insufficienza renale cronica, compresi pazienti dializzati e in pre-dialisi. La prima evidenza di una risposta alla epoetina alfa è un aumento della conta dei reticolociti entro 10 giorni, seguita da aumenti della conta di globuli rossi, emoglobina ed ematocrito, di solito entro 2-6 settimane. La risposta dell'emoglobina varia fra i pazienti e può essere influenzata da depositi di ferro e dalla presenza di problemi medici concomitanti.

Anemia indotta da chemioterapia

Epoetina alfa somministrato 3 volte alla settimana o una volta a settimana ha dimostrato di aumentare l'emoglobina e di diminuire la necessità di trasfusioni dopo il primo mese di terapia nei pazienti oncologici anemici sottoposti a chemioterapia.

In uno studio di confronto a regimi di dosaggio di 150 UI/kg 3 volte a settimana e 40.000 UI una volta alla settimana in soggetti sani ed in soggetti oncologici anemici, i profili temporali delle variazioni percentuali di reticolociti, emoglobina e del totale dei globuli rossi erano simili nei due regimi di dosaggio in soggetti sani e oncologici anemici. Le AUC dei rispettivi parametri farmacodinamici erano simili tra i regimi di dosaggio di 150 UI/kg 3 volte a settimana e di 40.000 UI una volta alla settimana sia nei soggetti sani che nei soggetti oncologici anemici.

Pazienti chirurgici adulti in un programma di predonazione autologa

Epoetina alfa ha dimostrato di stimolare la produzione di globuli rossi al fine di aumentare la raccolta di sangue autologo e per limitare il calo di emoglobina in pazienti adulti in attesa di un intervento elettivo di chirurgia maggiore per i quali non ci si aspetta il completo predeposito perioperatorio delle loro esigenze ematiche. Gli effetti maggiori sono stati osservati in pazienti con bassi livelli di emoglobina (≤ 13 g/dL).

Trattamento di pazienti adulti in attesa di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore

Nei pazienti in attesa di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore con emoglobina pretrattamento da > 10 a ≤ 13 g/dL, l'epoetina alfa ha dimostrato di ridurre il rischio di ricevere trasfusioni allogeniche e di accelerare il recupero eritroide (aumento dei livelli di emoglobina, ematocrito e conta reticolocitaria).

Efficacia e sicurezza clinica

Insufficienza renale cronica

Epoetina alfa è stata valutata in studi clinici in pazienti adulti anemici con IRC, inclusi emodializzati e pazienti in pre-dialisi, per trattare l'anemia e mantenere l'ematocrito entro un intervallo di concentrazione da 30 a 36%.

In studi clinici a dosi iniziali di 50-150 UI/kg tre volte alla settimana, circa il 95% di tutti i pazienti ha risposto con un aumento clinicamente significativo dell'ematocrito. Dopo circa due mesi di terapia, potenzialmente tutti i pazienti erano trasfusione-indipendenti. Una volta raggiunto il target dell'ematocrito, la dose di mantenimento è stata personalizzata per ciascun paziente.

Nei tre maggiori studi clinici condotti in pazienti adulti in dialisi, la dose di mantenimento media necessaria per mantenere l'ematocrito tra 30 e 36% era di circa 75 UI/kg 3 volte alla settimana.

In uno studio in doppio cieco, multicentrico e controllato con placebo, sulla qualità della vita dei pazienti con IRC in emodialisi, è stato dimostrato un miglioramento clinicamente e statisticamente significativo nei pazienti trattati con epoetina alfa rispetto al gruppo placebo, misurando stanchezza, sintomi fisici, relazioni e depressione (Kidney Disease Questionnaire) dopo sei mesi di terapia. I pazienti del gruppo trattato con epoetina alfa sono stati arruolati in uno studio di estensione in aperto, che ha dimostrato che i miglioramenti della loro qualità di vita erano mantenuti per ulteriori 12 mesi.

Pazienti adulti con insufficienza renale non ancora dializzati

Negli studi clinici condotti in pazienti con IRC non in dialisi trattati con epoetina alfa, la durata media della terapia è stata di quasi cinque mesi. Questi pazienti hanno risposto alla terapia con epoetina alfa in maniera simile a quella osservata in pazienti in dialisi. I pazienti con IRC non in dialisi hanno dimostrato un aumento dose-dipendente e costante dell'ematocrito quando epoetina alfa è stata somministrata sia per via endovenosa che sottocutanea. Simili tassi di crescita di ematocrito sono stati notati quando epoetina alfa è stata somministrata per entrambe le vie. Inoltre, dosi di epoetina alfa da 75 a 150 UI/kg a settimana hanno dimostrato di mantenere l'ematocrito da 36 a 38% per un massimo di sei mesi.

In 2 studi con intervallo di dosaggio esteso di EPREX (3 volte a settimana, una volta alla settimana, una volta ogni due settimane e una volta ogni quattro settimane), alcuni pazienti con intervalli di dosaggio più lunghi non hanno mantenuto i livelli di emoglobina adeguati e hanno raggiunto i criteri stabiliti per il ritiro dal protocollo (0% nel gruppo trattato una volta alla settimana, 3,7% in quello trattato una volta ogni 2 settimane e 3,3% in quello trattato una volta-ogni-4-settimane).

Uno studio prospettico randomizzato (CHOIR) ha valutato 1432 pazienti anemici con insufficienza renale cronica non sottoposti a dialisi. Ai pazienti è stato assegnato il trattamento con epoetina alfa mirando ad un livello di mantenimento dell'emoglobina di 13,5 g/dL (superiore al livello di emoglobina raccomandato) o di 11,3 g/dL. Un evento cardiovascolare maggiore (morte, infarto miocardico, ictus o ospedalizzazione per insufficienza cardiaca congestizia), si è verificato in 125 (18%) dei 715 pazienti nel gruppo con emoglobina più elevata rispetto ai 97 (14%) dei 717 pazienti nel gruppo con emoglobina inferiore (percentuale di rischio [HR] 1,3, 95% CI: 1,0, 1,7, $p = 0,03$).

Sono state effettuate delle analisi cumulative a posteriori degli studi clinici degli ESA nei pazienti con insufficienza renale cronica (nei pazienti in dialisi e non in dialisi, diabetici e non diabetici). È stata osservata una tendenza all'aumento del rischio stimato per tutte le cause di mortalità, per eventi cardiovascolari e cerebrovascolari associata a dosi cumulative più elevate di ESA indipendentemente dallo stato diabetico o dialitico del paziente (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 4.4).

Trattamento di pazienti con anemia indotta da chemioterapia

Epoetina alfa è stata valutata in studi clinici in pazienti oncologici anemici adulti con tumori linfoidi e solidi e in pazienti in vari regimi di chemioterapia, inclusi regimi contenenti e non contenenti il platino. In questi studi, l'epoetina alfa somministrata 3 volte a settimana e una volta a settimana ha

dimostrato di aumentare l'emoglobina e di diminuire la necessità di trasfusioni dopo il primo mese di terapia nei pazienti oncologici anemici. In alcuni studi, la fase in doppio cieco è stata seguita da una fase in aperto durante la quale tutti i pazienti hanno ricevuto epoetina alfa ed è stato osservato un mantenimento dell'effetto.

I dati disponibili suggeriscono che i pazienti con neoplasie ematologiche e tumori solidi rispondono in modo equivalente alla terapia con epoetina alfa e che i pazienti con o senza infiltrazione tumorale del midollo osseo rispondono in modo equivalente alla terapia con epoetina alfa. L'intensità comparabile di chemioterapia nei gruppi epoetina alfa e placebo negli studi di chemioterapia è stata dimostrata da una simile area sotto la curva tempo dei neutrofili nei pazienti trattati con epoetina alfa e con placebo, oltre che da una simile proporzione di pazienti nei gruppi trattati con epoetina alfa e gruppi trattati con placebo la cui conta assoluta dei neutrofili è scesa sotto 1.000 e 500 cellule/ μ L.

In uno studio prospettico doppio cieco, randomizzato e controllato vs placebo su 375 pazienti anemici con tumori non mieloidi in trattamento chemioterapico non a base di platino, è stata rilevata una significativa riduzione della sintomatologia correlata all'anemia (come astenia, affaticamento e riduzione dell'attività), misurata con le seguenti scale di valutazione: Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) general scale; FACT-An fatigue scale and Cancer Linear Analogue Scale (CLAS).

Altri due studi randomizzati e controllati vs placebo condotti su un numero inferiore di pazienti, hanno dimostrato un significativo miglioramento dei parametri di Qualità di Vita secondo le scale EORTC-QLQ-C30 e CLAS.

Sopravvivenza e progressione tumorale sono state esaminate in cinque studi controllati di grandi dimensioni per un totale di 2.833 pazienti, di cui quattro condotti in doppio cieco controllati verso placebo e uno in aperto. Gli studi hanno arruolato pazienti sia in trattamento chemioterapico (due studi) che pazienti nei quali l'uso di ESAs non era indicato: pazienti anemici oncologici non in trattamento chemioterapico e pazienti con tumore testa-collo in trattamento radioterapico. Il livello di concentrazione desiderato di emoglobina in due studi era >13 g/dL; nei restanti tre studi era da 12 a 14 g/dL. Nello studio in aperto non c'erano differenze in termini di sopravvivenza complessiva tra i pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante e i controlli. Nei quattro studi controllati con placebo l'hazard ratio per la sopravvivenza globale era compreso tra 1,25 e 2,47 in favore dei controlli. Questi studi hanno dimostrato un inspiegabile aumento, statisticamente significativo, della mortalità dei pazienti anemici oncologici trattati con eritropoietina umana ricombinante rispetto ai controlli. L'esito della sopravvivenza globale dei pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante rispetto al controllo non poteva essere spiegato in modo soddisfacente dalla differenza nell'incidenza delle trombosi e delle complicanze ad esse correlate.

E' stata inoltre effettuata una analisi a livello paziente su oltre 13.900 pazienti oncologici (chemio-, radio-, radiochemio- o non in terapia), che hanno preso parte a 53 studi clinici controllati su diverse epoetine. La metanalisi dei dati di sopravvivenza globale ha indicato una stima puntuale di hazard ratio pari a 1.06 a favore dei controlli (95% CI: 1.00, 1.12; 53 studi e 13,933 pazienti), mentre, per i pazienti oncologici in chemioterapia, la sopravvivenza globale, in termini di hazard ratio, era di 1.04 (95% CI: 0.97, 1.11; 38 studi e 10,441 pazienti). Inoltre le metanalisi indicano in maniera consistente un significativo incremento del rischio relativo di eventi tromboembolici nei pazienti oncologici che ricevono le eritropoietine ricombinanti umane (vedi paragrafo 4.4).

È stato condotto uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico in 2.098 donne anemiche con carcinoma mammario metastatico, che hanno ricevuto una chemioterapia di prima linea o di seconda linea. Questo era uno studio di non-inferiorità disegnato al fine di escludere un aumento del 15% del rischio di progressione tumorale o di morte correlato all'epoetina alfa più standard of care (SOC) rispetto alla sola SOC. Al momento del cutoff dei dati clinici, la sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana secondo la valutazione dello sperimentatore della progressione della malattia era di 7,4 mesi in ciascun braccio (HR 1,09; IC 95%: 0,99; 1,20), indicando che non era stato raggiunto l'obiettivo dello studio. Un numero significativamente minore di pazienti ha ricevuto una trasfusione

di RBC nel braccio trattato con epoetina alfa più SOC (5,8% versus 11,4%); tuttavia, un numero significativamente maggiore di pazienti nel braccio trattato con epoetina alfa più SOC ha avuto eventi trombotici vascolari (2,8% versus 1,4%). All'analisi finale, sono state riportate 1.653 morti. La sopravvivenza globale mediana nel gruppo trattato con epoetina alfa più SOC era di 17,8 mesi rispetto a 18,0 mesi del gruppo trattato con sola SOC (HR 1,07; IC 95%: 0,97, 1,18). La mediana del tempo alla progressione (TTP) basata sulla progressione della malattia (PD) valutata dallo sperimentatore era di 7,5 mesi nel gruppo trattato con epoetina alfa più SOC e di 7,5 mesi nel gruppo trattato con SOC (HR 1,099; IC 95%: 0,998, 1,210). La TTP mediana basata sulla PD valutata da un comitato di revisione indipendente (IRC) era di 8,0 mesi nel gruppo trattato con epoetina alfa più SOC e di 8,3 mesi nel gruppo trattato con SOC (HR 1,033; IC 95%: 0,924, 1,156).

Programma di predonazione autologa

L'effetto di epoetina alfa nel facilitare la donazione autologa di sangue in pazienti con ematocrito basso ($\leq 39\%$ e senza evidente anemia dovuta a carenza di ferro) in programma per la chirurgia ortopedica maggiore è stato valutato in uno studio controllato con placebo in doppio cieco condotto su 204 pazienti, e uno studio controllato con placebo in singolo cieco in 55 pazienti.

Nello studio in doppio cieco, i pazienti sono stati trattati con epoetina alfa 600 UI/kg oppure placebo per via endovenosa una volta al giorno ogni 3 o 4 giorni per 3 settimane (totale 6 dosi). In media, i pazienti trattati con epoetina alfa sono stati in grado effettuare un predeposito di un numero significativamente maggiore di unità di sangue (4,5 unità) rispetto ai pazienti trattati con placebo (3,0 unità).

Nello studio in singolo cieco, i pazienti sono stati trattati con epoetina alfa 300 UI/kg o 600 UI/kg oppure placebo per via endovenosa una volta al giorno ogni 3 o 4 giorni per 3 settimane (totale 6 dosi). I pazienti trattati con epoetina alfa sono stati anche in grado di effettuare un predeposito di un numero significativamente maggiore di unità di sangue (epoetina alfa 300 UI / kg = 4.4 unità; epoetina alfa 600 UI/kg = 4.7 unità) rispetto ai pazienti trattati con placebo (2,9 unità).

La terapia con epoetina alfa ha ridotto il rischio di esposizione al sangue allogenico del 50% rispetto ai pazienti non trattati con epoetina alfa.

Chirurgia ortopedica maggiore elettiva

L'effetto di epoetina alfa (300 UI / kg o 100 UI / kg) sull'esposizione a trasfusioni di sangue allogenico è stato valutato in uno studio clinico in doppio cieco controllato con placebo in pazienti adulti senza deficit di ferro in attesa di un intervento di chirurgia ortopedica elettiva all'anca o un intervento chirurgico al ginocchio. Epoetina alfa è stata somministrata per via sottocutanea per 10 giorni prima dell'intervento, il giorno dell'intervento e per quattro giorni dopo l'intervento. I pazienti sono stati classificati in base alla loro emoglobina basale (≤ 10 g / dL, > 10 a ≤ 13 g/dL e > 13 g /dL).

Epoetina alfa 300 UI/kg ha ridotto significativamente il rischio di trasfusioni allogeneiche in pazienti con emoglobina pretrattamento da > 10 a ≤ 13 g/dL. Il 16% dei pazienti trattati con epoetina alfa 300 UI/kg, il 23% con epoetina alfa 100 UI/kg e il 45% con placebo hanno richiesto la trasfusione.

Un studio open-label a gruppi paralleli, in soggetti adulti senza deficit di ferro, con emoglobina pretrattamento da ≥ 10 a ≤ 13 g/dL, che erano in attesa di un intervento di chirurgia ortopedica maggiore dell'anca o del ginocchio, ha confrontato il trattamento con epoetina alfa 300 UI/kg per via sottocutanea al giorno per 10 giorni prima dell'intervento, il giorno dell'intervento e nei quattro giorni dopo l'intervento chirurgico, con il trattamento con epoetina alfa 600 UI/kg per via sottocutanea una volta alla settimana per 3 settimane prima dell'intervento e il giorno dell'intervento.

Dal pretrattamento alla pre-chirurgia, l'aumento medio dell'emoglobina nel gruppo trattato settimanalmente con 600 UI / kg (1,44 g/dL) è stata il doppio di quella osservata nel gruppo trattato giornalmente con 300 UI/kg (0,73 g/dL). I livelli medi di emoglobina sono risultati simili nei due gruppi di trattamento per tutto il periodo post-chirurgico.

La risposta eritropoietica osservata in entrambi i gruppi di trattamento ha portato a tassi di trasfusione simili (16% nel gruppo da 600 UI/kg a settimana e 20% nel gruppo da 300 UI/kg al giorno)

Trattamento di pazienti adulti con MDS a rischio basso o intermedio-1

Uno studio randomizzato, multicentrico, condotto in doppio cieco, controllato con placebo, ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'epoetina alfa in soggetti adulti anemici affetti da MDS a rischio basso o intermedio-1.

I soggetti sono stati stratificati in base al livello di eritropoietina sierica (sEPO) ed allo stato trasfusionale precedente lo screening. Le caratteristiche chiave di base dei soggetti con livelli di eritropoietina sierica < 200 mU/mL sono riportati nella tabella sottostante:

Caratteristiche basali dei soggetti con livelli di EPO sierica < 200 mU/mL allo Screening

	Randomizzato	
	Epoetina alfa	Placebo
Totale (N) ^b	85 ^a	45
Screening sEPO <200 mU/mL (N)	71	39
Emoglobina (g/L)		
N	71	39
Media	92.1 (8.57)	92.1 (8.51)
Mediana	94.0	96.0
Range	(71, 109)	(69, 105)
95% IC per la media	(90.1, 94.1)	(89.3, 94.9)
Trasfusioni precedenti		
N	71	39
SI		
≤ 2 Unità RBC	31 (43.7%)	17 (43.6%)
>2 and ≤4 Unità RBC	16 (51.6%)	9 (52.9%)
>4 Unità RBC	14 (45.2%)	8 (47.1%)
No	1 (3.2%)	0
	40 (56.3%)	22 (56.4%)

^a un soggetto non aveva dati sull'EPO sierica.

^b nella fascia ≥200 mU/mL erano presenti 13 soggetti nel gruppo Epoetina alfa e 6 soggetti nel gruppo placebo.

La risposta eritroide è stata definita in base ai criteri dell'International Working Group (IWG) 2006 come incremento dell'emoglobina ≥1,5 g/dL rispetto al valore basale o come riduzione di unità di emazie trasfuse di un numero assoluto di almeno 4 unità ogni 8 settimane rispetto alle 8 settimane precedenti il baseline e una durata della risposta di almeno 8 settimane.

Nel corso delle prime 24 settimane dello studio, la risposta eritroide è stata riscontrata in 27 soggetti su 85 (31,8%) nel gruppo epoetina alfa rispetto a 2 soggetti su 45 (4,4%) del gruppo placebo (p<0,001). Tutti i soggetti rispondenti sono risultati appartenenti alla fascia con eritropoietina sierica (EPO) <200 mU/mL durante lo screening.

In questa fascia, 20 soggetti su 40 (50%), non sottoposti a precedenti trasfusioni, hanno manifestato una risposta eritroide durante le prime 24 settimane, rispetto a 7 soggetti su 31 (22,6%), sottoposti a precedenti trasfusioni (due soggetti sottoposti a precedente trasfusione hanno raggiunto l'endpoint

primario basato sulla riduzione delle unità di emazie trasfuse di un numero assoluto di almeno 4 unità ogni 8 settimane rispetto alle 8 settimane prima del baseline).

Il tempo mediano dal valore basale alla prima trasfusione è risultato statisticamente significativamente più lungo nel gruppo epoetina alfa rispetto al gruppo placebo (49 giorni rispetto a 37; $p=0,046$). Dopo 4 settimane di trattamento il tempo alla prima trasfusione è aumentato ulteriormente nel gruppo epoetina alfa (142 giorni rispetto a 50, $p=0,007$). La percentuale di soggetti sottoposti a trasfusione nel gruppo epoetina alfa è diminuita dal 51,8% nelle 8 settimane precedenti il baseline al 24,7% nel periodo compreso fra le settimane 16 e 24 rispetto al gruppo placebo che ha presentato un aumento del tasso di trasfusioni dal 48,9% al 54,1% negli stessi intervalli di tempo.

Popolazione pediatrica

Insufficienza renale cronica

Epoetina alfa è stata valutata in uno studio clinico open-label, non-randomizzato, con range di dosaggio aperto, di 52 settimane in pazienti pediatrici con IRC sottoposti ad emodialisi. L'età media dei pazienti arruolati nello studio era 11,6 anni (range da 0,5 a - 20,1 anni).

Epoetina alfa è stata somministrata a 75 UI/kg/settimana per via endovenosa in 2 o 3 dosi separate post-dialisi, titolata da 75 UI/kg/settimana ad intervalli di 4 settimane (fino a un massimo di 300 UI/kg/settimana), per ottenere un 1 g/dL/mese di aumento dell'emoglobina. Il livello di emoglobina auspicato era da 9,6 a 11,2 g/dL. L'81% dei pazienti ha raggiunto il livello di concentrazione dell'emoglobina. Il tempo mediano per ottenere il risultato è stato di 11 settimane, la dose mediana per ottenere il risultato era di 150 UI/kg/settimana. Dei pazienti che hanno raggiunto l'obiettivo, il 90% lo ha fatto con il regime di dosaggio 3 volte a settimana.

Dopo 52 settimane, il 57% dei pazienti è rimasto nello studio ricevendo una dose mediana di 200 UI/kg/settimana.

I dati clinici relativi alla somministrazione sottocutanea nei bambini sono limitati. In 5 studi, in aperto, non-controllati, con bassa numerosità del campione (il numero di pazienti variava tra 9 e 22, totale $N=72$), è stata somministrata epoetina alfa per via sottocutanea con dosi di partenza di 100 UI/kg/settimana fino a 150 UI/kg/settimana, con la possibilità di aumentare fino a 300 UI/kg/settimana. In questi studi, la maggior parte dei pazienti era in predialisi ($N=44$), 27 pazienti erano in dialisi peritoneale e 2 erano in emodialisi con una età compresa tra 4 mesi e 17 anni. Nel complesso, sebbene questi studi abbiano limiti metodologici, il trattamento è stato associato a un andamento positivo con rilevazione di livelli di emoglobina più elevati. Non sono stati riportati eventi avversi inattesi (vedere paragrafo 4.2).

Anemia indotta da chemioterapia

Epoetina alfa al dosaggio di 600 UI/kg (somministrata per via endovenosa o sottocutanea una volta alla settimana) è stata valutata in uno studio di 16 settimane randomizzato, in doppio-cieco, controllato verso placebo, e in uno studio di 20 settimane randomizzato, controllato, in aperto in pazienti pediatrici con anemia sottoposti a chemioterapia mielosoppressiva per il trattamento di varie neoplasie non-mieloidi infantili.

In uno studio clinico ($n=222$), della durata di 16 settimane, nei pazienti trattati con epoetina-alfa non è stato osservato un effetto statisticamente significativo rispetto al placebo in merito ai punteggi riportati dai pazienti o dai genitori nei questionari "Paediatric Quality of Life Inventory" o "Cancer Module" (endpoint primario di efficacia).

Inoltre, non c'era alcuna differenza statistica tra il gruppo trattato con epoetina alfa e quello placebo nella percentuale di pazienti che necessitavano trasfusioni di pRBC.

In uno studio clinico (n=225), della durata di 20 settimane, non è stata osservata nessuna differenza significativa nell'endpoint primario di efficacia cioè nella percentuale di pazienti che ha richiesto una trasfusione RBC dopo il giorno 28 (62% di pazienti con epoetina alfa rispetto al 69% di pazienti in terapia standard).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo somministrazione sottocutanea, i livelli sierici di epoetina alfa raggiungono il picco fra 12 e 18 ore dalla somministrazione. Non si è verificato alcun accumulo dopo la somministrazione di dosi multiple settimanali di 600 UI/kg somministrate per via sottocutanea.

La biodisponibilità assoluta di epoetina alfa iniettata per via sottocutanea è di circa il 20% nei soggetti sani.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione è 49,3 ml/kg dopo somministrazione endovenosa di 50 e 100 UI/kg in soggetti sani. Dopo somministrazione endovenosa di epoetina alfa in soggetti con insufficienza renale cronica, il volume di distribuzione variava da 57-107 ml/kg dopo singola somministrazione (12 UI/kg) a 42-64 ml/kg dopo somministrazione di dosi multiple (48-192 UI / kg) rispettivamente. Di conseguenza, il volume di distribuzione è leggermente maggiore del volume plasmatico.

Eliminazione

L'emivita di epoetina alfa dopo somministrazione endovenosa di dosi multiple è di circa 4 ore nei soggetti sani. L'emivita dopo somministrazione sottocutanea è stimata in circa 24 ore nei soggetti sani.

Il valore medio di CL/F per i regimi di 150 UI/kg 3 volte a settimana e 40.000 UI una volta a settimana in soggetti sani è stato 31,2 e 12,6 ml/h/kg rispettivamente. Il valore medio di CL/F per i regimi di 150 UI/kg 3 volte a settimana e 40.000 UI una volta alla settimana nei soggetti oncologici anemici è stato 45,8 e 11,3 ml/h/kg rispettivamente. Nella maggioranza dei soggetti anemici affetti da tumore che ricevono chemioterapia ciclica la CL/F era più bassa dopo dosi sottocutanee di 40.000 UI una volta alla settimana e 150 UI/kg 3 volte a settimana, rispetto ai valori per i soggetti sani.

Linearità / non linearità

In soggetti sani, è stato osservato un aumento proporzionale alla dose delle concentrazioni sieriche di epoetina alfa dopo la somministrazione endovenosa di 150 e 300 UI/kg, 3 volte a settimana. La somministrazione di dosi singole di 300-2400 UI/kg per via sottocutanea di epoetina alfa ha comportato una relazione lineare tra la C_{max} media e la dose e tra la AUC media e la dose. E' stata osservata una relazione inversa tra la *clearance* apparente e la dose in soggetti sani.

In studi per esplorare l'estensione dell'intervallo tra le dosi (40.000 UI una volta alla settimana e 80.000, 100.000 e 120.000 UI bisettimanale), è stato osservato un rapporto lineare ma non proporzionale alla dose tra la C_{max} media e la dose e tra l'AUC media e la dose allo stato stazionario.

Relazione farmacocinetica/farmacodinamica

L'epoetina alfa mostra un effetto dose-correlato sui parametri ematologici che è indipendente dalla via di somministrazione.

Popolazione pediatrica

In pazienti pediatriche con insufficienza renale cronica è stata segnalata un'emivita di circa 6,2-8,7 ore dopo somministrazione endovenosa di dosi multiple di epoetina alfa. Il profilo farmacocinetico di epoetina alfa nei bambini e negli adolescenti sembra essere simile a quello degli adulti.

I dati di farmacocinetica nei neonati sono limitati.

Uno studio su 7 neonati pretermine con un peso alla nascita molto basso e 10 adulti sani a cui era stata somministrata eritropoietina per via endovenosa ha suggerito che il volume di distribuzione era di circa 1,5 a 2 volte superiore nei neonati pretermine che negli adulti sani, e la *clearance* era di circa 3 volte superiore nei neonati pretermine rispetto agli adulti sani.

Insufficienza renale

In pazienti con insufficienza renale cronica l'emivita di epoetina alfa, somministrata per via endovenosa, è leggermente prolungata, circa 5 ore, rispetto ai soggetti sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi tossicologici con dosi ripetute in cani e ratti, ma non nelle scimmie, la terapia con epoetina alfa è stata associata a una condizione subclinica di fibrosi del midollo osseo. La fibrosi del midollo osseo è una complicanza nota dell'insufficienza renale cronica nell'uomo e può essere correlata a iperparatiroidismo secondario oppure essere determinata da fattori ignoti. In uno studio su pazienti emodializzati trattati con epoetina alfa per 3 anni, l'incidenza di fibrosi del midollo osseo non è risultata superiore a quella del gruppo di pazienti dializzati di controllo non trattati con epoetina alfa.

Epoetina alfa non induce mutazioni geniche nei batteri (Ames test), aberrazione cromosomica nelle cellule di mammifero, micronuclei nei topi o mutazione genica al locus HGPRT.

Non sono stati condotti studi a lungo termine di carcinogenesi. Risultati conflittuali in letteratura, sulla base dei dati *in vitro* da campioni di tumori umani, suggeriscono che l'eritropoietine possono avere un ruolo nella proliferazione dei tumori. Questo è di incerto significato nella pratica clinica.

Nelle colture cellulari di cellule di midollo osseo umano, epoetina alfa stimola specificamente l'eritropoiesi e non coinvolge la leucopoiesi. Non è stata osservata alcuna attività citotossica di epoetina alfa sulle cellule di midollo osseo.

In studi sugli animali, epoetina alfa ha dimostrato di diminuire il peso corporeo fetale, di ritardare l'ossificazione e di aumentare la mortalità fetale se somministrato a dosi settimanali pari a circa 20 volte la dose settimanale raccomandata nell'uomo. Questi cambiamenti sono considerati secondari alla diminuzione del peso corporeo materno e il significato per l'uomo è sconosciuto alle dosi terapeutiche.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polisorbato 80

Glicina

Acqua per preparazioni iniettabili.

Sodio fosfato monobasico diidrato

Sodio fosfato bibasico diidrato

Sodio cloruro

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Tale intervallo di temperatura deve essere garantito fino al momento della somministrazione al paziente.

Conservare nel contenitore originale per proteggere il prodotto dalla luce.

Non congelare o agitare.

Per uso ambulatoriale il medicinale può essere tirato fuori dal frigorifero, senza essere sostituito, per un periodo massimo di 3 giorni a temperatura non superiore ai 25°C. Se il medicinale non è stato utilizzato alla fine di questo periodo, deve essere smaltito.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

EPREX 2.000 UI/ ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

0,5 ml (1000 UI) di soluzione iniettabile in una siringa preriempita (vetro tipo I) con stantuffo (gomma rivestita con teflon) e ago con cappuccio protettivo (il rivestimento contiene gomma naturale secca [un derivato del lattice] con cappuccio in polipropilene) e dispositivo di sicurezza per l'ago PROTECS (policarbonato) attaccati alla siringa – confezione da 1.

EPREX 4.000 UI/ ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

0,5 ml (2.000 UI) di soluzione iniettabile in una siringa preriempita (vetro tipo I) con stantuffo (gomma rivestita con teflon) e ago con cappuccio protettivo (il rivestimento contiene gomma naturale secca [un derivato del lattice] con cappuccio in polipropilene) e dispositivo di sicurezza per l'ago PROTECS (policarbonato) attaccati alla siringa – confezione da 1.

EPREX 10.000 UI/ ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

0,3 ml (3.000 UI) di soluzione iniettabile in una siringa preriempita (vetro tipo I) con stantuffo (gomma rivestita con teflon) e ago con cappuccio protettivo (il rivestimento contiene gomma naturale secca [un derivato del lattice] con cappuccio in polipropilene) e dispositivo di sicurezza per l'ago PROTECS (policarbonato) attaccati alla siringa – confezione da 1.

0,4 ml (4.000 UI) in una siringa preriempita (vetro tipo I) con stantuffo (gomma rivestita con teflon) e ago con cappuccio protettivo (il rivestimento contiene gomma naturale secca [un derivato del lattice] con cappuccio in polipropilene) e dispositivo di sicurezza per l'ago PROTECS (policarbonato) attaccati alla siringa – confezione da 1.

0,5 ml (5.000 UI) di soluzione iniettabile in una siringa preriempita (vetro tipo I) con stantuffo (gomma rivestita con teflon) e ago con cappuccio protettivo (il rivestimento contiene gomma naturale secca [un derivato del lattice] con cappuccio in polipropilene) e dispositivo di sicurezza per l'ago PROTECS (policarbonato) attaccati alla siringa – confezione da 1.

0,6 ml (6.000 UI) di soluzione iniettabile in una siringa preriempita (vetro tipo I) con stantuffo (gomma rivestita con teflon) e ago con cappuccio protettivo (il rivestimento contiene gomma naturale secca [un derivato del lattice] con cappuccio in polipropilene) e dispositivo di sicurezza per l'ago PROTECS (policarbonato) attaccati alla siringa – confezione da 1.

0,8 ml (8.000 UI) di soluzione iniettabile in una siringa preriempita (vetro tipo I) con stantuffo (gomma rivestita con teflon) e ago con cappuccio protettivo (il rivestimento contiene gomma naturale secca [un derivato del lattice] con cappuccio in polipropilene) e dispositivo di sicurezza per l'ago PROTECS (policarbonato) attaccati alla siringa – confezione da 1.

1,0 ml (10.000 UI) di soluzione iniettabile in una siringa preriempita (vetro tipo I) con stantuffo (gomma rivestita con teflon) e ago con cappuccio protettivo (il rivestimento contiene gomma naturale secca [un derivato del lattice] con cappuccio in polipropilene) e dispositivo di sicurezza per l'ago PROTECS (policarbonato) attaccati alla siringa – confezione da 1.

EPREX 40.000 UI/ ml soluzione iniettabile in siringa preriempita

0.5 ml (20 000UI) di soluzione iniettabile in una siringa preriempita (vetro tipo I) con stantuffo (gomma rivestita con teflon) e ago con cappuccio protettivo (il rivestimento contiene gomma naturale secca [un derivato del lattice] con cappuccio in polipropilene) e dispositivo di sicurezza per l'ago PROTECS (policarbonato) attaccati alla siringa – confezioni da 1, 4 o 6.

0.75 ml (30.000UI) di soluzione iniettabile in una siringa preriempita (vetro tipo I) con stantuffo (gomma rivestita con teflon) e ago con cappuccio protettivo (il rivestimento contiene gomma naturale secca [un derivato del lattice] con cappuccio in polipropilene) e dispositivo di sicurezza per l'ago PROTECS (policarbonato) attaccati alla siringa – confezioni da 1, 4 o 6.

1.0 ml (40.000UI) di soluzione iniettabile in una siringa preriempita (vetro tipo I) con stantuffo (gomma rivestita con teflon) e ago con custodia cappuccio protettivo (il rivestimento contiene gomma naturale secca [un derivato del lattice] con cappuccio in polipropilene) e dispositivo di sicurezza per l'ago PROTECS (policarbonato) attaccati alla siringa – confezioni da 1, 4 o 6.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il prodotto non deve essere utilizzato e deve essere gettato:

- Se il sigillo è rotto,
- Se la soluzione è colorata o in presenza di particelle,
- Se è avvenuto o si sospetta il congelamento o,
- Se c'è un guasto al frigorifero.

Prodotto monouso. Somministrare una dose di EPREX da una siringa. Nel caso sia richiesta solo una dose parziale della siringa, rimuovere il cappuccio prima di spingere lo stantuffo fino alla tacca graduata numerata desiderata per rimuovere la soluzione non desiderata prima dell'iniezione. Vedere paragrafo 3. Come usare EPREX (istruzioni per effettuare l'iniezione di EPREX) del foglio illustrativo.

Le siringhe preriempite sono dotate di un dispositivo di sicurezza per l'ago PROTECS in modo da prevenire il rischio di puntura da ago. Il foglio illustrativo contiene tutte le informazioni per l'impiego e la manipolazione delle siringhe preriempite con il dispositivo di sicurezza per l'ago PROTECS

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Janssen-Cilag SpA, via M. Buonarroti, 23 - 20093 Cologno Monzese (MI)

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

027015142- “2.000 UI/ML soluzione iniettabile in siringa preriempita” 1 siringa da 1.000 UI/0,5ML

027015155 - “4.000 UI/ML soluzione iniettabile in siringa preriempita” 1 siringa da 2.000 UI/0,5ML

027015167 - “10.000 UI/ML soluzione iniettabile in siringa preriempita” 1 siringa da 3.000 UI/0,3ML

027015179 - “10.000 UI/ML soluzione iniettabile in siringa preriempita” 1 siringa da 4.000 UI/0,4ML

027015231 - “10.000 UI/ML soluzione iniettabile in siringa preriempita” 1 siringa da 5.000 UI/0,5ML

027015243 - “10.000 UI/ML soluzione iniettabile in siringa preriempita” 1 siringa da 6.000 UI/0,6ML

027015268 - “10.000 UI/ML soluzione iniettabile in siringa preriempita” 1 siringa da 8.000 UI/0,8ML

027015181 - “10.000 UI/ML soluzione iniettabile in siringa preriempita” 1 siringa da 10.000 UI/1ML

027015318 - “40.000 UI/ML soluzione iniettabile in siringa preriempita” 1 siringa da 20.000 UI/0,5ML

027015320 - “40.000 UI/ML soluzione iniettabile in siringa preriempita” 4 siringhe da 20.000 UI/0,5ML

027015332 - “40.000 UI/ML soluzione iniettabile in siringa preriempita” 6 siringhe da 20.000 UI/0,5ML

027015344 - “40.000 UI/ML soluzione iniettabile in siringa preriempita” 1 siringa da 30.000 UI/0,75ML

027015357 - “40.000 UI/ML soluzione iniettabile in siringa preriempita” 4 siringhe da 30.000 UI/0,75ML

027015369 - “40.000 UI/ML soluzione iniettabile in siringa preriempita” 6 siringhe da 30.000 UI/0,75ML

027015282 - “40.000 UI/ML soluzione iniettabile in siringa preriempita” 1 siringa da 40.000 UI/1ML

027015294 - “40.000 UI/ML soluzione iniettabile in siringa preriempita” 4 siringhe da 40.000 UI/1ML

027015306 - “40.000 UI/ML soluzione iniettabile in siringa preriempita” 6 siringhe da 40.000 UI/1ML

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO/ RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE

Prima autorizzazione: Maggio 1989

Rinnovo AIC: 4 Agosto 2008

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Agenzia Italiana del Farmaco