

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Binocrit 1.000 UI/0,5 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
Binocrit 2.000 UI/1 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
Binocrit 3.000 UI/0,3 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
Binocrit 4.000 UI/0,4 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
Binocrit 5.000 UI/0,5 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
Binocrit 6.000 UI/0,6 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
Binocrit 7.000 UI/0,7 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
Binocrit 8.000 UI/0,8 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
Binocrit 9.000 UI/0,9 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
Binocrit 10.000 UI/1 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
Binocrit 20.000 UI/0,5 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
Binocrit 30.000 UI/0,75 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
Binocrit 40.000 UI/1 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Binocrit 1.000 UI/0,5 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni mL di soluzione contiene 2.000 UI di epoetina alfa*, corrispondenti a 16,8 microgrammi per mL
Una siringa preriempita da 0,5 mL contiene 1.000 unità internazionali (UI), corrispondenti a 8,4 microgrammi di epoetina alfa. *

Binocrit 2.000 UI/1 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni mL di soluzione contiene 2.000 UI di epoetina alfa*, corrispondenti a 16,8 microgrammi per mL
Una siringa preriempita da 1 mL contiene 2.000 unità internazionali (UI), corrispondenti a 16,8 microgrammi di epoetina alfa. *

Binocrit 3.000 UI/0,3 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni mL di soluzione contiene 10.000 UI di epoetina alfa*, corrispondenti a 84,0 microgrammi per mL
Una siringa preriempita da 0,3 mL contiene 3.000 unità internazionali (UI), corrispondenti a 25,2 microgrammi di epoetina alfa. *

Binocrit 4.000 UI/0,4 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni mL di soluzione contiene 10.000 UI di epoetina alfa*, corrispondenti a 84,0 microgrammi per mL
Una siringa preriempita da 0,4 mL contiene 4.000 unità internazionali (UI), corrispondenti a 33,6 microgrammi di epoetina alfa. *

Binocrit 5.000 UI/0,5 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni mL di soluzione contiene 10.000 UI di epoetina alfa*, corrispondenti a 84,0 microgrammi per mL
Una siringa preriempita da 0,5 mL contiene 5.000 unità internazionali (UI), corrispondenti a 42,0 microgrammi di epoetina alfa. *

Binocrit 6.000 UI/0,6 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni mL di soluzione contiene 10.000 UI di epoetina alfa*, corrispondenti a 84,0 microgrammi per mL
Una siringa preriempita da 0,6 mL contiene 6.000 unità internazionali (UI), corrispondenti a 50,4 microgrammi di epoetina alfa. *

Binocrit 7.000 UI/0,7 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni mL di soluzione contiene 10.000 UI di epoetina alfa*, corrispondenti a 84,0 microgrammi per mL

Una siringa preriempita da 0,7 mL contiene 7.000 unità internazionali (UI), corrispondenti a 58,8 microgrammi di epoetina alfa. *

Binocrit 8.000 UI/0,8 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni mL di soluzione contiene 10.000 UI di epoetina alfa*, corrispondenti a 84,0 microgrammi per mL

Una siringa preriempita da 0,8 mL contiene 8.000 unità internazionali (UI), corrispondenti a 67,2 microgrammi di epoetina alfa. *

Binocrit 9.000 UI/0,9 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni mL di soluzione contiene 10.000 UI di epoetina alfa*, corrispondenti a 84,0 microgrammi per mL

Una siringa preriempita da 0,9 mL contiene 9.000 unità internazionali (UI), corrispondenti a 75,6 microgrammi di epoetina alfa. *

Binocrit 10.000 UI/1 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni mL di soluzione contiene 10.000 UI di epoetina alfa*, corrispondenti a 84,0 microgrammi per mL

Una siringa preriempita da 1 mL contiene 10.000 unità internazionali (UI), corrispondenti a 84,0 microgrammi di epoetina alfa. *

Binocrit 20.000 UI/0,5 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni mL di soluzione contiene 40.000 UI di epoetina alfa*, corrispondenti a 336,0 microgrammi per mL

Una siringa preriempita da 0,5 mL contiene 20.000 unità internazionali (UI), corrispondenti a 168,0 microgrammi di epoetina alfa. *

Binocrit 30.000 UI/0,75 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni mL di soluzione contiene 40.000 UI di epoetina alfa*, corrispondenti a 336,0 microgrammi per mL

Una siringa preriempita da 0,75 mL contiene 30.000 unità internazionali (UI), corrispondenti a 252,0 microgrammi di epoetina alfa. *

Binocrit 40.000 UI/1 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni mL di soluzione contiene 40.000 UI di epoetina alfa*, corrispondenti a 336,0 microgrammi per mL

Una siringa preriempita da 1 mL contiene 40.000 unità internazionali (UI), corrispondenti a 336,0 microgrammi di epoetina alfa. *

* Prodotta in cellule di ovaio di criceto cinese (CHO) con tecnologia del DNA ricombinante

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in siringa preriempita (preparazione iniettabile)

Soluzione limpida e incolore

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- negli adulti e nei bambini di età compresa tra 1 e 18 anni emodializzati e in pazienti adulti sottoposti a dialisi peritoneale (vedere paragrafo 4.4).
- negli adulti con insufficienza renale non ancora dializzati per il trattamento dell'anemia grave, di origine renale, accompagnata da sintomi clinici (vedere paragrafo 4.4).

Binocrit è indicato negli adulti in trattamento chemioterapico 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 la riduzione del fabbisogno trasfusionale.

Binocrit è indicato negli adulti facenti parte di un programma di predonazione autologa per aumentare la produzione di sangue autologo. Il trattamento deve essere effettuato solo in pazienti con anemia moderata (intervallo di concentrazione dell'emoglobina [Hb] compreso tra 10 e 13 g/dL [tra 6,2 e 8,1 mmol/L], senza carenza di ferro), quando le tecniche di risparmio di sangue non siano disponibili o siano insufficienti e l'intervento programmato di chirurgia elettiva maggiore richieda un elevato quantitativo di sangue (4 o più unità di sangue per le donne, 5 o più unità per gli uomini).

Binocrit è indicato negli adulti non sideropenici, ritenuti ad alto rischio di complicanze trasfusionali, prima di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore, per ridurre l'esposizione a trasfusioni di sangue allogenico. Limitare l'uso ai pazienti con anemia moderata (intervallo di concentrazione dell'emoglobina compreso tra 10 e 13 g/dL o tra 6,2 e 8,1 mmol/L) non facenti parte di un programma di predonazione autologa e per i quali si preveda una perdita ematica moderata (900-1.800 mL).

Binocrit è indicato per il trattamento dell'anemia sintomatica (concentrazione emoglobinica ≤ 10 g/dL) negli adulti con sindromi mielodisplastiche (MDS) primarie a rischio basso o intermedio-1, che presentano bassi livelli di eritropoietina sierica (< 200 mU/mL).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia con Binocrit deve essere iniziata sotto la supervisione di medici esperti nel trattamento di pazienti con le indicazioni riportate precedentemente.

Posologia

Devono essere valutate tutte le altre cause di anemia (carenza di ferro, folato o vitamina B₁₂, intossicazione da alluminio, infezione o infiammazione, perdita di sangue, emolisi e fibrosi del midollo osseo di qualsiasi origine) e devono essere trattate prima di iniziare la terapia con epoetina alfa e nel momento in cui si decide di aumentare la dose. Per garantire una risposta ottimale all'epoetina alfa, occorre assicurarsi che esistano depositi di ferro adeguati e, se necessario, somministrare un supplemento di ferro (vedere paragrafo 4.4).

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

I sintomi e le conseguenze dell'anemia possono variare a seconda di età, sesso e comorbidità mediche; è necessaria una valutazione individuale del decorso clinico e delle condizioni di ogni singolo paziente da parte del medico.

L'intervallo di concentrazione emoglobinica desiderato raccomandato è compreso tra 10 g/dL e 12 g/dL (tra 6,2 e 7,5 mmol/L). Binocrit deve essere somministrato in modo che i valori di emoglobina non aumentino oltre 12 g/dL (7,5 mmol/L). Deve essere evitato un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dL (1,25 mmol/L) nell'arco di settimane. Se ciò dovesse verificarsi, deve essere effettuato un aggiustamento posologico appropriato.

A causa della variabilità intra-paziente, possono essere occasionalmente osservati valori emoglobinici individuali superiori e inferiori all'intervallo di concentrazione emoglobinica auspicato. La variabilità dell'emoglobina deve essere affrontata tramite la gestione della dose, tenendo conto dell'intervallo di concentrazione emoglobinica compreso tra 10 g/dL (6,2 mmol/L) e 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Livelli emoglobinici prolungati superiori a 12 g/dL (7,5 mmol/L) devono essere evitati. Se l'emoglobina aumenta di oltre 2 g/dL (1,25 mmol/L) al mese, o in presenza di livelli emoglobinici prolungati superiori a 12 g/dL (7,5 mmol/L), ridurre la dose di Binocrit del 25%. Se l'emoglobina supera i 13 g/dL (8,1 mmol/L), interrompere la terapia fino a che i valori scendano sotto i 12 g/dL (7,5 mmol/L) e quindi riprendere il trattamento con Binocrit ad una dose inferiore del 25% rispetto alla dose precedente.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per assicurarsi che venga usata la dose efficace più bassa approvata di Binocrit per un controllo adeguato dell'anemia e dei sintomi dell'anemia, pur mantenendo una concentrazione emoglobinica inferiore o pari 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Usare cautela nell'incremento delle dosi di Binocrit nei pazienti con insufficienza renale cronica. Nei pazienti con scarsa risposta emoglobinica a Binocrit, devono essere prese in considerazione spiegazioni alternative alla base della scarsa risposta (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

Il trattamento con Binocrit consiste di due fasi: la fase di correzione e la fase di mantenimento.

Pazienti adulti emodializzati

Nei pazienti in emodialisi ove sia prontamente disponibile l'accesso endovenoso, è preferibile la somministrazione per via endovenosa.

Fase di correzione

La dose iniziale è di 50 UI/kg, tre volte alla settimana.

Se necessario, aumentare o diminuire la dose di 25 UI/kg (tre volte alla settimana) fino a raggiungere l'intervallo di concentrazione emoglobinica desiderato, compreso tra 10 g/dL e 12 g/dL (tra 6,2 e 7,5 mmol/L) (questo deve avvenire gradualmente ad intervalli di almeno quattro settimane).

Fase di mantenimento

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

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

I pazienti con valori emoglobinici inizialmente molto bassi (< 6 g/dL o < 3,75 mmol/L) possono necessitare di dosi di mantenimento più alte rispetto ai pazienti con anemia iniziale meno grave (> 8 g/dL o > 5 mmol/L).

Pazienti adulti con insufficienza renale non ancora dializzati

Ove non sia prontamente disponibile l'accesso endovenoso, Binocrit può essere somministrato per via sottocutanea.

Fase di correzione

Dose iniziale di 50 UI/kg, 3 volte alla settimana, seguita, se necessario, da incrementi di 25 UI/kg (3 volte alla settimana) fino al raggiungimento del valore desiderato (questo deve avvenire gradualmente ad intervalli di almeno quattro settimane).

Fase di mantenimento

Durante la fase di mantenimento, Binocrit può essere somministrato 3 volte alla settimana oppure, in caso di somministrazione sottocutanea, una volta alla settimana o una volta ogni 2 settimane.

Deve essere effettuato un aggiustamento appropriato della dose e degli intervalli di dosaggio per mantenere i valori di emoglobina al livello desiderato: emoglobina compresa tra 10 g/dL e 12 g/dL (tra 6,2 e 7,5 mmol/L). L'estensione dell'intervallo tra le dosi può richiedere un aumento del dosaggio.

Il dosaggio massimo non deve superare le 150 UI/kg 3 volte alla settimana, 240 UI/kg (fino a un massimo di 20.000 UI) una volta alla settimana, o 480 UI/kg (fino a un massimo di 40.000 UI) una volta ogni 2 settimane.

Pazienti adulti sottoposti a dialisi peritoneale

Ove non sia prontamente disponibile l'accesso endovenoso, Binocrit può essere somministrato per via sottocutanea.

Fase di correzione

La dose iniziale è di 50 UI/kg, due volte alla settimana.

Fase di mantenimento

La dose di mantenimento raccomandata è compresa tra 25 UI/kg e 50 UI/kg, due volte alla settimana, in 2 iniezioni uguali.

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

Trattamento di pazienti adulti con anemia indotta dalla chemioterapia

I sintomi e le conseguenze dell'anemia possono variare a seconda di età, sesso e gravità complessiva della malattia; è necessaria una valutazione individuale del decorso clinico e delle condizioni di ogni singolo paziente da parte del medico.

Binocrit deve essere somministrato ai pazienti anemici (ad es. con concentrazione emoglobinica ≤ 10 g/dL (6,2 mmol/L)).

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

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

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

A causa della variabilità intra-paziente, possono essere osservate occasionalmente singole concentrazioni emoglobiniche superiori e inferiori all'intervallo di concentrazione emoglobinica auspicato. Si raccomanda di affrontare la variabilità dell'emoglobina tramite una gestione ottimale della dose, tenendo presente l'intervallo di concentrazione emoglobinica auspicato compreso tra 10 g/dL (6,2 mmol/L) e 12 g/dL (7,5 mmol/L). Concentrazioni emoglobiniche prolungate superiori a 12 g/dL (7,5 mmol/L) devono essere evitate; le linee guida per un adattamento appropriato della dose in caso di concentrazioni emoglobiniche superiori a 12 g/dL (7,5 mmol/L) sono descritte più avanti.

- Se la concentrazione emoglobinica è aumentata di almeno 1 g/dL (0,62 mmol/L) o la conta dei reticolociti è aumentata di ≥ 40.000 cellule/ μ L sopra il basale dopo quattro settimane di trattamento, si deve mantenere una dose di 150 UI/kg tre volte alla settimana o 450 UI/kg una volta alla settimana.
- Se l'aumento della concentrazione emoglobinica è < 1 g/dL ($< 0,62$ mmol/L) e la conta dei reticolociti è aumentata di < 40.000 cellule/ μ L sopra il basale, aumentare la dose a 300 UI/kg tre volte alla settimana. Se, dopo altre quattro settimane di trattamento con 300 UI/kg tre volte alla settimana, l'aumento della concentrazione emoglobinica è ≥ 1 g/dL ($\geq 0,62$ mmol/L) o la conta dei reticolociti è aumentata di ≥ 40.000 cellule/ μ L, si deve mantenere la dose di 300 UI/kg tre volte alla settimana.

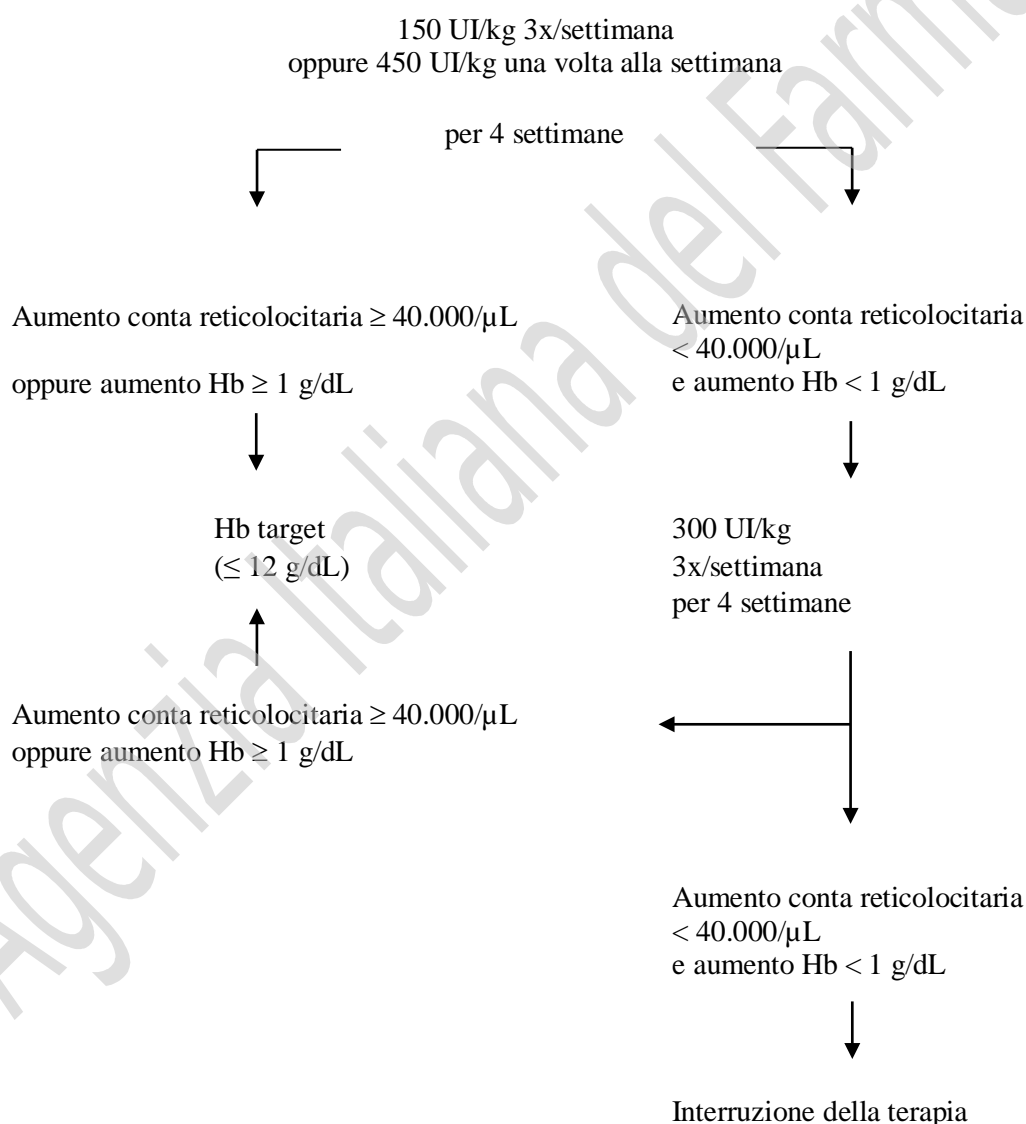
- Se l'aumento della concentrazione emoglobinica è $< 1 \text{ g/dL}$ ($< 0,62 \text{ mmol/L}$) e la conta dei reticolociti è aumentata di $< 40.000 \text{ cellule}/\mu\text{L}$ sopra il basale, una risposta è improbabile e il trattamento deve essere interrotto.

Aggiustamento posologico per il mantenimento di una concentrazione emoglobinica compresa tra 10 g/dL e 12 g/dL (tra 6,2 e 7,5 mmol/L)

Se la concentrazione emoglobinica aumenta di oltre 2 g/dL ($1,25 \text{ mmol/L}$) al mese, oppure se il livello di concentrazione emoglobinica supera i 12 g/dL ($7,5 \text{ mmol/L}$), ridurre la dose di Binocrit di circa il 25-50%.

Se il livello di concentrazione emoglobinica supera i 13 g/dL ($8,1 \text{ mmol/L}$), interrompere la terapia fino a che i valori scendano sotto i 12 g/dL ($7,5 \text{ mmol/L}$) e quindi riprendere il trattamento con Binocrit ad una dose inferiore del 25% rispetto alla dose precedente.

Il regime posologico raccomandato è riportato nello schema seguente:



I pazienti devono essere attentamente monitorati per assicurare che venga usata la dose più bassa approvata di agente stimolante l'eritropoiesi (*erythropoiesis-stimulating agent*, ESA) per un controllo adeguato dei sintomi dell'anemia.

La terapia con epoetina alfa deve proseguire fino a un mese dopo il termine della chemioterapia.

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

I pazienti con anemia lieve (ematocrito compreso tra 33 e 39%), che necessitano di un predeposito di 4 o più unità di sangue, devono essere trattati con 600 UI/kg di Binocrit per via endovenosa, due volte alla settimana, nelle tre settimane precedenti l'intervento. Binocrit deve essere somministrato dopo che la procedura di donazione sia stata completata.

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

La dose raccomandata è di 600 UI/kg di Binocrit, somministrata per via sottocutanea una volta alla settimana per tre settimane (giorni -21, -14 e -7) prima dell'intervento e il giorno dell'intervento (giorno 0).

Nei casi in cui, per ragioni mediche, occorra ridurre il tempo fino all'intervento a meno di tre settimane, si devono somministrare giornalmente 300 UI/kg di Binocrit per via sottocutanea per 10 giorni consecutivi prima dell'intervento, il giorno dell'intervento e nei quattro giorni immediatamente successivi.

Se il livello di emoglobina raggiunge o supera i 15 g/dL (9,38 mmol/L) nel periodo preoperatorio, deve essere interrotta la somministrazione di Binocrit e non devono essere somministrati i dosaggi successivi.

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

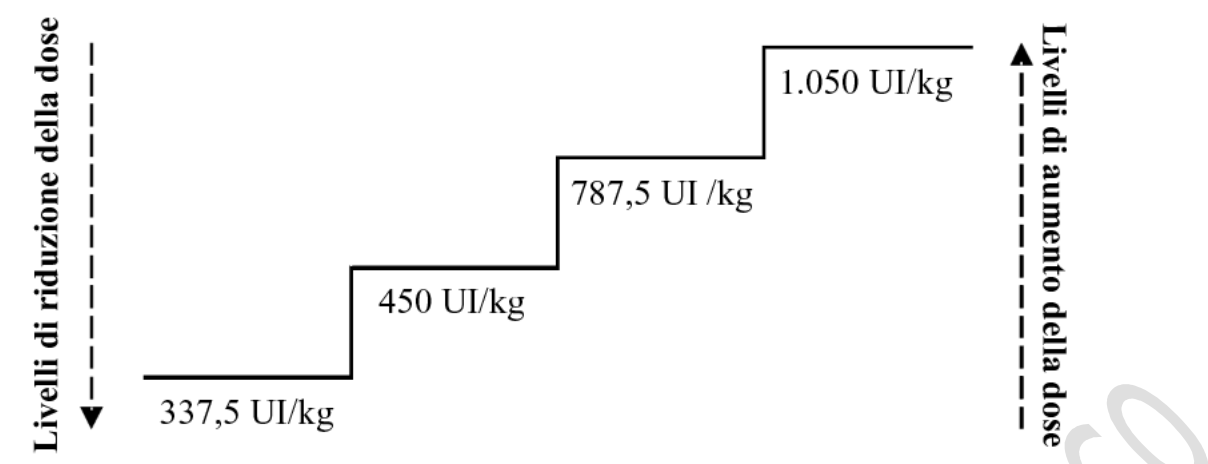
Binocrit deve essere somministrato ai pazienti con anemia sintomatica (ad es. con concentrazione emoglobinica ≤ 10 g/dL (6,2 mmol/L)).

La dose iniziale raccomandata è di 450 UI/kg di Binocrit (la dose totale massima è di 40.000 UI) somministrata per via sottocutanea una volta alla settimana, con almeno 5 giorni di intervallo tra una dose e l'altra.

Devono essere effettuati aggiustamenti appropriati della dose per mantenere le concentrazioni emoglobiniche entro l'intervallo desiderato, compreso tra 10 g/dL e 12 g/dL (tra 6,2 e 7,5 mmol/L). Si raccomanda di valutare la risposta eritroide iniziale da 8 a 12 settimane dopo l'inizio del trattamento. Gli aumenti e le riduzioni della dose devono essere eseguiti a un livello di dose per volta (vedere il diagramma seguente). Deve essere evitata una concentrazione emoglobinica superiore a 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Aumento della dose: la dose non deve essere aumentata oltre il massimo di 1.050 UI/kg (dose totale 80.000 UI) alla settimana. Se alla riduzione della dose il paziente smette di rispondere alla terapia o la concentrazione emoglobinica scende di ≥ 1 g/dL, la dose deve essere aumentata di un livello. Devono trascorrere almeno 4 settimane tra un aumento di dose e l'altro.

Mantenimento e riduzione della dose: epoetina alfa deve essere sospesa quando la concentrazione emoglobinica supera il valore di 12 g/dL (7,5 mmol/L). Quando il livello di emoglobina è < 11 g/dL, è possibile riprendere la dose allo stesso livello o a un livello inferiore, in base al giudizio del medico. Prendere in considerazione la riduzione della dose di un livello in caso di un rapido aumento dell'emoglobina (> 2 g/dL nell'arco di 4 settimane).



I sintomi e le conseguenze dell'anemia possono variare a seconda di età, sesso e comorbidità mediche; è necessaria una valutazione individuale del decorso clinico e delle condizioni di ogni singolo paziente da parte del medico.

Popolazione pediatrica

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

I sintomi e le conseguenze dell'anemia possono variare a seconda di età, sesso e comorbidità mediche; è necessaria una valutazione individuale del decorso clinico e delle condizioni di ogni singolo paziente da parte del medico.

Nei pazienti pediatrici, l'intervallo di concentrazione emoglobinica raccomandato è compreso tra 9,5 g/dL e 11 g/dL (tra 5,9 e 6,8 mmol/L). Binocrit deve essere somministrato in modo che i valori di emoglobina non aumentino oltre 11 g/dL (6,8 mmol/L). Deve essere evitato un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dL (1,25 mmol/L) nell'arco di quattro settimane. Se ciò dovesse verificarsi, deve essere effettuato un aggiustamento posologico appropriato.

I pazienti devono essere attentamente monitorati per assicurarsi che venga usata la dose più bassa approvata di Binocrit per un controllo adeguato dell'anemia e dei sintomi dell'anemia.

Il trattamento con Binocrit consiste di due fasi: la fase di correzione e la fase di mantenimento.

Nei pazienti pediatrici in emodialisi ove sia prontamente disponibile l'accesso endovenoso, è preferibile la somministrazione per via endovenosa.

Fase di correzione

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

Se necessario, aumentare o diminuire la dose di 25 UI/kg (tre volte alla settimana) fino a raggiungere l'intervallo di concentrazione emoglobinica desiderato, compreso tra 9,5 g/dL e 11 g/dL (tra 5,9 e 6,8 mmol/L) (questo deve avvenire gradualmente ad intervalli di almeno quattro settimane).

Fase di mantenimento

Deve essere effettuato un aggiustamento appropriato della dose per mantenere i livelli di emoglobina entro l'intervallo di concentrazione desiderato, compreso tra 9,5 g/dL e 11 g/dL (tra 5,9 e 6,8 mmol/L).

In genere, i bambini di peso corporeo inferiore a 30 kg necessitano di dosi di mantenimento più alte rispetto ai bambini di peso corporeo superiore a 30 kg e agli adulti.

I pazienti pediatrici con valori iniziali di emoglobina molto bassi (< 6,8 g/dL o < 4,25 mmol/L) possono aver bisogno di dosi di mantenimento più alte rispetto ai pazienti i cui valori iniziali di emoglobina sono maggiori (> 6,8 g/dL o > 4,25 mmol/L).

Anemia nei pazienti con insufficienza renale cronica prima dell'inizio della dialisi o sottoposti a dialisi peritoneale

La sicurezza e l'efficacia di epoetina alfa nei pazienti con insufficienza renale cronica con anemia prima dell'inizio della dialisi o sottoposti a dialisi peritoneale non sono state stabilite. I dati al momento disponibili per l'uso sottocutaneo di epoetina alfa in queste popolazioni sono riportati nel paragrafo 5.1, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Trattamento di pazienti pediatrici con anemia indotta dalla chemioterapia

La sicurezza e l'efficacia di epoetina alfa nei pazienti pediatrici sottoposti a chemioterapia non sono state stabilite (vedere paragrafo 5.1).

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

La sicurezza e l'efficacia di epoetina alfa nei soggetti pediatrici non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

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

La sicurezza e l'efficacia di epoetina alfa nei soggetti pediatrici non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Precauzioni che devono essere prese prima della manipolazione o della somministrazione del medicinale.

Prima dell'uso, lasciare riposare la siringa di Binocrit finché non raggiunge la temperatura ambiente. Solitamente sono necessari 15-30 minuti.

Come per tutti gli altri prodotti iniettabili, verificare che la soluzione non contenga particelle e non presenti alterazioni del colore. Binocrit è un prodotto sterile, privo di conservanti, monouso. Somministrare la quantità richiesta.

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

Nei pazienti con insufficienza renale cronica ove sia regolarmente disponibile l'accesso endovenoso (pazienti emodializzati) è preferibile la somministrazione di Binocrit per via endovenosa.

Ove non sia prontamente disponibile l'accesso endovenoso, (pazienti non ancora dializzati e pazienti sottoposti a dialisi peritoneale) Binocrit può essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

Trattamento di pazienti adulti con anemia indotta dalla chemioterapia

Binocrit deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

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

Binocrit deve essere somministrato per via endovenosa.

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

Binocrit deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

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

Binocrit deve essere somministrato tramite iniezione sottocutanea.

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

Nei pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica ove sia regolarmente disponibile l'accesso endovenoso (pazienti emodializzati) è preferibile la somministrazione di Binocrit per via endovenosa.

Somministrazione endovenosa

Somministrare per almeno uno - cinque minuti, a seconda della dose totale. Nei pazienti emodializzati può essere somministrato un bolo durante la seduta dialitica attraverso un accesso venoso adatto nella linea di dialisi. Alternativamente, l'iniezione può essere somministrata al termine della seduta dialitica attraverso il tubo dell'ago fistola, seguita da 10 mL di soluzione salina isotonica per sciacquare il tubo e garantire l'iniezione del prodotto in circolo (vedere Posologia, "Pazienti adulti emodializzati").

Nei pazienti che reagiscono al trattamento con sintomi simil-influenzali è preferibile una somministrazione più lenta (vedere paragrafo 4.8).

Non somministrare Binocrit tramite infusione endovenosa o in associazione con altri medicinali in soluzione (fare riferimento al paragrafo 6.6 per ulteriori informazioni).

Somministrazione sottocutanea

Non superare il volume massimo di 1 mL in ogni sede d'iniezione. Per iniettare volumi maggiori, servirsi di più sedi d'iniezione.

Somministrare l'iniezione negli arti o nella parete addominale anteriore.

Nei casi in cui il medico stabilisca che il paziente o un suo assistente possa somministrare con sicurezza ed efficacia Binocrit per via sottocutanea in modo autonomo, è necessario fornire indicazioni sul dosaggio e sul metodo di somministrazione corretti.

Graduazioni in rilievo

La siringa contiene graduazioni in rilievo per provvedere alla somministrazione di una parte della dose (vedere paragrafo 6.6). Tuttavia il prodotto è esclusivamente monouso. Da ogni siringa si deve prelevare una sola dose di Binocrit.

Le "Istruzioni per l'autoiniezione di Binocrit" si trovano in calce al foglio illustrativo.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Non somministrare Binocrit o un'altra eritropoietina ai pazienti che sviluppano un'aplasia specifica della serie rossa (PRCA) in seguito al trattamento con una qualsiasi eritropoietina (vedere paragrafo 4.4).
- Ipertensione non controllata.
- Tutte le controindicazioni associate ai programmi di predonazione di sangue autologo devono essere rispettate nei pazienti a cui è fornita un'integrazione di Binocrit.

L'uso di Binocrit nei pazienti in attesa di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore, che non partecipano ad un programma di predonazione autologa, è controindicato nei pazienti con gravi patologie vascolari coronariche, arteriose periferiche, carotidee o cerebrali, compresi i pazienti con infarto miocardico recente o accidente cerebrovascolare.

- Pazienti chirurgici che, per qualsiasi ragione, non possano ricevere una profilassi antitrombotica adeguata.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Considerazioni generali

Nei pazienti trattati con epoetina alfa, la pressione arteriosa deve essere attentamente monitorata e controllata, secondo necessità. L'epoetina alfa deve essere usata con cautela in presenza di ipertensione non trattata, trattata in misura inadeguata o scarsamente controllabile. Può essere necessario aggiungere medicinali o aumentare la dose della terapia antipertensiva. Interrompere il trattamento con epoetina alfa se la pressione arteriosa non può essere controllata.

Anche durante il trattamento con epoetina alfa di pazienti con pressione arteriosa precedentemente normale o bassa, si sono manifestate crisi ipertensive con encefalopatia e convulsioni richiedenti l'intervento immediato di un medico e la terapia intensiva. Deve essere prestata particolare attenzione a cefalee trafittive improvvise di tipo simil-emicranico, che possono essere un segno premonitore (vedere paragrafo 4.8).

L'epoetina alfa deve essere usata con cautela in pazienti con epilessia, convulsioni all'anamnesi o condizioni mediche associate a una predisposizione all'attività convulsiva, come infezioni del SNC e metastasi cerebrali.

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

È stata osservata un'aumentata incidenza di eventi trombotici vascolari (TVE) nei pazienti trattati con ESA (vedere paragrafo 4.8). Questi comprendono trombosi ed embolie venose e arteriose (tra cui alcuni casi con esito fatale), come trombosi venosa profonda, emboli polmonari, trombosi retinica e infarto miocardico. Inoltre, sono stati riportati accidenti cerebrovascolari (comprendenti infarto cerebrale, emorragia cerebrale e attacchi ischemici transitori).

Il rischio segnalato di questi TVE deve essere valutato con attenzione in rapporto ai benefici attesi dal trattamento con epoetina alfa, in particolare nei pazienti con fattori di rischio preesistenti per i TVE, comprendenti obesità e TVE all'anamnesi (per es. trombosi venosa profonda, embolia polmonare e accidente cerebrovascolare).

In tutti i pazienti, i livelli di emoglobina devono essere sottoposti a stretto monitoraggio, a causa del rischio potenzialmente più elevato di eventi tromboembolici ed esito fatale nel caso i pazienti vengano trattati a livelli di emoglobina superiori all'intervallo di concentrazione dell'indicazione.

Durante il trattamento con epoetina alfa può verificarsi un moderato aumento dose-dipendente della conta piastrinica nell'ambito del range normale. Tale aumento regredisce durante il proseguimento della terapia. Inoltre, sono stati riportati casi di trombocitemia al di sopra del range normale. Si raccomanda di sottoporre la conta piastrinica a regolare monitoraggio durante le prime otto settimane di terapia.

Devono essere valutate tutte le altre cause di anemia (carenza di ferro, folato o vitamina B₁₂, intossicazione da alluminio, infezione o infiammazione, perdita di sangue, emolisi e fibrosi del midollo osseo di qualsiasi origine) e devono essere trattate prima di iniziare la terapia con epoetina alfa e nel momento in cui si decide di aumentare la dose. Nella maggior parte dei casi, i valori di ferritina nel siero si riducono contemporaneamente all'aumento dell'ematocrito. Per garantire una risposta ottimale all'epoetina alfa, occorre assicurarsi che esistano depositi di ferro adeguati e, se necessario, somministrare un supplemento di ferro (vedere paragrafo 4.2):

- Nei pazienti con insufficienza renale cronica, si raccomanda la somministrazione di ferro (ferro elementare, da 200 a 300 mg/die per via orale negli adulti e da 100 a 200 mg/die per via orale nei soggetti pediatrici) se i livelli sierici di ferritina sono inferiori a 100 ng/mL.

- Nei pazienti oncologici, si raccomanda la somministrazione di ferro (ferro elementare, da 200 a 300 mg/die per via orale) se la saturazione della transferrina è inferiore al 20%.
- Nei pazienti facenti parte di un programma di predonazione autologa, la somministrazione di ferro (ferro elementare, 200 mg/die per via orale) deve avvenire diverse settimane prima di iniziare il predeposito autologo, in modo da formare abbondanti depositi di ferro prima dell'inizio della terapia con epoetina alfa, e per l'intera durata della terapia con epoetina alfa.
- Nei pazienti in attesa di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore, la somministrazione di ferro (ferro elementare, 200 mg/die per via orale) deve avvenire per l'intera durata della terapia con epoetina alfa. Se possibile, la somministrazione di ferro deve iniziare prima dell'inizio della terapia con epoetina alfa, in modo da formare depositi di ferro adeguati.

Molto raramente, è stata osservata la comparsa o l'esacerbazione della porfiria in pazienti trattati con epoetina alfa. L'epoetina alfa deve essere usata con cautela nei 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 il manifestarsi di potenziali reazioni cutanee. Se si manifestano segni e sintomi riconducibili a queste reazioni, la somministrazione di Binocrit deve essere immediatamente interrotta e si deve prendere in considerazione un trattamento alternativo.

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

Per migliorare la tracciabilità degli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), il nome e il numero di lotto dell'agente somministrato devono essere registrati (oppure indicati) in modo inequivocabile nella documentazione sanitaria del paziente.

I pazienti devono passare da un ESA a un altro esclusivamente sotto supervisione adeguata.

Aplasia specifica della serie rossa (PRCA)

È stata riportata PRCA mediata da anticorpi dopo mesi o anni di trattamento con epoetina alfa. Sono stati riportati anche casi in pazienti con epatite C trattati con interferone e ribavirina, in presenza di terapia concomitante con ESA. L'epoetina alfa non è approvata per il trattamento dell'anemia associata ad epatite C.

Nei pazienti nei quali si osserva improvvisamente una mancata efficacia della terapia, definita da un calo dell'emoglobina (1-2 g/dL o 0,62-1,25 mmol/L al mese) con aumento del fabbisogno trasfusionale, deve essere determinata la conta reticolocitaria e devono essere analizzate le tipiche cause di una mancata risposta (carenza di ferro, folato o vitamina B₁₂, intossicazione da alluminio, infezione o infiammazione, perdita di sangue, emolisi e fibrosi del midollo osseo di qualsiasi origine).

In caso di riduzione paradossa dell'emoglobina e insorgenza di anemia grave associata a basse conte reticolocitarie, il trattamento con epoetina alfa deve essere interrotto e devono essere determinati gli anticorpi anti-eritropoietina. Deve essere preso in considerazione anche un esame del midollo osseo per un'eventuale diagnosi di PRCA.

Non devono essere avviate altre terapie con ESA a causa del rischio di reazione crociata.

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

Nei pazienti con insufficienza renale cronica trattati con epoetina alfa, i livelli di emoglobina devono essere misurati regolarmente fino al raggiungimento di un livello stabile e, successivamente, a intervalli periodici.

Nei pazienti con insufficienza renale cronica, l'aumento dell'emoglobina deve corrispondere approssimativamente a 1 g/dL (0,62 mmol/L) al mese e non deve superare i 2 g/dL (1,25 mmol/L) al mese, per ridurre al minimo il rischio di un peggioramento dell'ipertensione.

Nei pazienti con insufficienza renale cronica, la concentrazione emoglobinica di mantenimento non deve superare il limite superiore dell'intervallo di concentrazione emoglobinica, come raccomandato nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di decesso e di eventi cardiovascolari gravi in caso di somministrazione di ESA per ottenere un livello di concentrazione emoglobinica superiore a 12 g/dL (7,5 mmol/L).

Studi clinici controllati non hanno mostrato benefici significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine una volta che la concentrazione emoglobinica abbia superato i livelli necessari per controllare i sintomi dell'anemia ed evitare le trasfusioni di sangue.

Deve essere prestata cautela nell'incremento delle dosi di Binocrit nei pazienti con insufficienza renale cronica, perché 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 alla base della scarsa risposta (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

I pazienti con insufficienza renale cronica trattati con epoetina alfa per via sottocutanea devono essere sottoposti a un monitoraggio periodico per verificare la perdita di efficacia, definita come assenza o riduzione della risposta al trattamento con epoetina alfa in pazienti che in precedenza rispondevano a tale terapia. Questa condizione è caratterizzata da un calo prolungato dell'emoglobina nonostante un incremento del dosaggio di epoetina alfa (vedere paragrafo 4.8).

Alcuni pazienti che utilizzano intervalli tra le dosi di epoetina alfa più estesi (superiori a una volta alla settimana) potrebbero non riuscire a mantenere livelli emoglobinici adeguati (vedere paragrafo 5.1) e potrebbero necessitare di un aumento della dose di epoetina alfa. I livelli di emoglobina devono essere monitorati con regolarità.

Nei pazienti in emodialisi si sono verificate trombosi dello shunt, particolarmente nei pazienti con tendenza all'ipotensione o con complicazioni a livello delle fistole arterovenose (ad es. stenosi, aneurismi ecc.). In questi pazienti si raccomandano la revisione precoce dello shunt e una profilassi antitrombotica, ad esempio con acido acetilsalicilico.

In casi isolati è stata osservata iperpotassiemia, sebbene non sia stato stabilito un legame causale. Nei pazienti con insufficienza renale cronica devono essere monitorati gli elettroliti del siero. In presenza di un livello di potassio nel siero elevato o crescente, oltre a un trattamento appropriato dell'iperpotassiemia, deve essere valutata l'eventualità di interrompere la somministrazione di epoetina alfa fino alla correzione del livello di potassio nel siero.

Per via dell'aumento dell'ematokrito, durante la terapia con epoetina alfa è spesso necessario un aumento della dose di eparina in corso di emodialisi. Se l'eparinizzazione non è ottimale è possibile che si verifichi un'occlusione del sistema dialitico.

In base alle informazioni attualmente disponibili, la correzione dell'anemia con epoetina alfa in pazienti adulti con insufficienza renale non ancora dializzati non accelera la progressione dell'insufficienza renale.

Trattamento dei pazienti con anemia indotta da chemioterapia

Nei pazienti oncologici trattati con epoetina alfa, i livelli di emoglobina devono essere misurati regolarmente fino al raggiungimento di un livello stabile e, successivamente, a intervalli periodici.

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano soprattutto la produzione di eritrociti. I recettori per l'eritropoietina 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 tumori. Non può escludersi il ruolo degli ESA sulla progressione tumorale o sulla riduzione della sopravvivenza senza progressione. In studi clinici controllati, l'uso di epoetina alfa e altri ESA è stato associato a una riduzione del controllo locoregionale del tumore o a una riduzione della sopravvivenza generale:

- un ridotto controllo locoregionale in pazienti con cancro avanzato del distretto testa-collo trattati con radioterapia, se somministrati per ottenere un livello di concentrazione emoglobinica superiore a 14 g/dL (8,7 mmol/L),
- una riduzione della sopravvivenza generale e un aumento dei decessi attribuiti alla progressione del tumore a 4 mesi in pazienti con carcinoma mammario metastatico trattate con chemioterapia, se somministrati per ottenere un intervallo di concentrazione emoglobinica di 12-14 g/dL (7,5-8,7 mmol/L),
- un aumento del rischio di decesso se somministrati per ottenere un livello di concentrazione emoglobinica di 12 g/dL (7,5 mmol/L) in pazienti con neoplasie maligne attive, non trattati né con chemioterapia né con radioterapia. L'uso di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.
- è stato osservato tramite un'analisi primaria un aumento del 9% del rischio di progressione della malattia (PD) o decesso nel gruppo trattato con epoetina alfa e terapia standard (SOC) e un aumento del rischio del 15%, che non può essere escluso dal punto di vista statistico, nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico trattate con chemioterapia, quando somministrati per ottenere un intervallo di concentrazione emoglobinica di 10-12 g/dL (6,2-7,5 mmol/L).

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 effettuare un trattamento con eritropoietina ricombinante 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).

Nei pazienti oncologici in chemioterapia, si deve tenere presente l'intervallo di 2-3 settimane tra la somministrazione di ESA e la comparsa degli eritrociti indotti dall'eritropoietina nella valutazione della appropriatezza della terapia con epoetina alfa (pazienti a rischio di trasfusione).

Pazienti chirurgici facenti parte di programmi di predonazione autologa

Devono essere rispettate tutte le avvertenze e precauzioni speciali relative ai programmi di predonazione autologa; in particolare, la sostituzione di volume deve essere eseguita di routine.

Pazienti in attesa di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore

Seguire sempre le pratiche di buona gestione del sangue nel perioperatorio.

I pazienti in attesa di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore devono ricevere un'adeguata profilassi antitrombotica, in quanto, nei pazienti chirurgici, possono verificarsi eventi

trombotici e vascolari, specialmente nei pazienti con patologia cardiovascolare di base. Si deve prestare, inoltre, particolare cautela nei pazienti predisposti a sviluppare DVT (trombosi venosa profonda). Inoltre, nei pazienti con emoglobina al basale > 13 g/dL (> 8,1 mmol/L), non può essere esclusa la possibilità che il trattamento con epoetina alfa possa essere associato ad un rischio aumentato di eventi trombotici/vascolari post-operatori. Pertanto, l'epoetina alfa non deve essere impiegata nei pazienti con emoglobina basale > 13 g/dL (> 8,1 mmol/L).

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 esiste alcuna evidenza che indichi che il trattamento con epoetina alfa alteri il metabolismo di altri medicinali.

I medicinali che riducono l'eritropoiesi possono ridurre la risposta all'epoetina alfa.

Dal momento che la ciclosporina viene legata dagli eritrociti, esiste la possibilità di interazione tra medicinali. Se l'epoetina alfa viene somministrata contemporaneamente alla ciclosporina, devono essere sottoposti a monitoraggio i livelli ematici di ciclosporina e deve essere modificata la dose di ciclosporina con l'aumento dell'ematocrito.

Non esiste alcuna evidenza che indichi un'interazione tra epoetina alfa e il fattore stimolante le colonie di granulociti (G-CSF) o il fattore stimolante le colonie di granulociti e macrofagi (GM-CSF) relativamente alla differenziazione o proliferazione ematologica in campioni biotici tumorali *in vitro*.

In pazienti adulte con carcinoma mammario metastatico, la co-somministrazione sottocutanea di 40.000 UI/mL di epoetina alfa con 6 mg/kg di trastuzumab non ha avuto alcun effetto sulla farmacocinetica di trastuzumab.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di epoetina alfa in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Pertanto, l'epoetina alfa deve essere usata in gravidanza solo se il potenziale beneficio supera il potenziale rischio per il feto. L'uso di epoetina alfa non è raccomandato nelle pazienti chirurgiche in gravidanza facenti parte di un programma di predonazione autologa.

Allattamento

Non è noto se l'epoetina alfa esogena sia escreta nel latte materno. L'epoetina alfa deve essere usata con cautela nelle donne che allattano. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con epoetina alfa tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

L'uso di epoetina alfa non è raccomandato nelle pazienti chirurgiche in allattamento facenti parte di un programma di predonazione autologa.

Fertilità

Non vi sono studi volti a determinare l'effetto potenziale dell'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 e sull'uso di macchinari. Binocrit non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La reazione avversa al farmaco più frequente durante il trattamento con epoetina alfa è l'aumento dose-dipendente della pressione arteriosa o il peggioramento di un'ipertensione preesistente. La pressione arteriosa deve essere monitorata, in particolare all'inizio della terapia (vedere paragrafo 4.4).

Le reazioni avverse al farmaco più frequenti osservate negli studi clinici con epoetina alfa sono le seguenti: diarrea, nausea, vomito, ipertensione e cefalea. La malattia simil-influenzale può manifestarsi in particolare all'inizio del trattamento.

Una congestione del tratto respiratorio, comprendente eventi di congestione del tratto respiratorio superiore, congestione nasale e nasofaringite, è stata segnalata in studi con intervalli estesi tra le dosi in pazienti adulti affetti da insufficienza renale e non ancora sottoposti a dialisi.

È stata osservata un'aumentata incidenza di eventi trombotici vascolari (TVE) nei pazienti trattati con ESA (vedere paragrafo 4.4).

Tabella delle reazioni avverse

Su un totale di 3.417 soggetti inclusi in 25 studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo o terapia standard, il profilo di sicurezza complessivo dell'epoetina alfa è stato valutato in 2.094 soggetti anemici. Sono stati inclusi 228 soggetti con insufficienza renale cronica trattati con epoetina alfa in 4 studi sull'insufficienza renale cronica (2 studi in pre-dialisi [N = 131 soggetti esposti con insufficienza renale cronica] e 2 in dialisi [N = 97 soggetti esposti con insufficienza renale cronica]; 1.404 soggetti oncologici esposti in 16 studi sull'anemia dovuta a chemioterapia; 147 soggetti esposti in 2 studi sulla donazione di sangue autologo; 213 soggetti esposti in 1 studio nel periodo perioperatorio e 102 soggetti esposti in 2 studi sulle MDS. Le reazioni avverse al farmaco riferite da $\geq 1\%$ dei soggetti trattati con epoetina alfa in questi studi sono riportate nella tabella in basso.

Stima della frequenza: 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).

Classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA	Reazione avversa (livello di termine preferito)	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Aplasia specifica della serie rossa ³ , trombocitemia	Raro
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Iperkaliemia ¹	Non comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità ³	Non comune
	Reazione anafilattica ³	Raro
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Comune
	Convulsioni	Non comune
Patologie vascolari	Iperensione, trombosi venosa e arteriosa ²	Comune
	Crisi ipertensiva ³	Non nota
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse	Comune
	Congestione delle vie respiratorie	Non comune

Classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA	Reazione avversa (livello di termine preferito)	Frequenza
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 a un arto	Comune
Patologie congenite, familiari e genetiche	Porfiria acuta ³	Raro
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia	Molto comune
	Brividi, malattia simil-influenzale, reazioni in sede di iniezione, edema periferico	Comune
	Medicinale inefficace ³	Non nota
Esami diagnostici	Anticorpo anti-eritropoietina positivo	Raro
¹ Comune nella dialisi ² Include eventi arteriosi e venosi, fatali e non fatali, come trombosi venosa profonda, emboli polmonari, trombosi retinica, trombosi arteriosa (infarto miocardico incluso), accidenti cerebrovascolari (infarto cerebrale ed emorragia cerebrale inclusi), attacchi ischemici transitori, trombosi dello shunt (apparecchiature per dialisi incluse) e trombosi in aneurismi di shunt arterovenosi ³ Discusso nel sottoparagrafo in basso e/o nel paragrafo 4.4.		

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sono state riportate reazioni di ipersensibilità comprendenti casi di eruzione cutanea (orticaria inclusa), reazioni anafilattiche ed edema angioneurotico (vedere paragrafo 4.4).

Anche durante il trattamento con epoetina alfa di pazienti con pressione arteriosa precedentemente normale o bassa, si sono manifestate crisi ipertensive con encefalopatia e convulsioni richiedenti l'intervento immediato di un medico e la terapia intensiva. Deve essere prestata particolare attenzione a cefalee trafittive improvvisate di tipo simil-emicranico, che possono essere un segno premonitore (vedere paragrafo 4.4).

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).

Molto raramente è stata riportata aplasia specifica della serie rossa mediata da anticorpi (in < 1/10.000 casi per anno paziente) dopo mesi o anni di trattamento con epoetina alfa (vedere paragrafo 4.4). Sono stati riportati più casi con la via di somministrazione sottocutanea (s.c.) rispetto alla via e.v.

Pazienti adulti con MDS a rischio basso o intermedio-1

Nello studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, multicentrico, 4 soggetti (4,7%) hanno manifestato TVE (morte improvvisa, ictus ischemico, embolia e flebite). Tutti i TVE si sono verificati nel gruppo trattato con epoetina alfa e nelle prime 24 settimane dello studio. Tre sono stati TVE confermati, mentre nel caso rimanente (morte improvvisa), l'evento tromboembolico non è stato confermato. Due soggetti presentavano fattori di rischio significativi (fibrillazione atriale, insufficienza cardiaca e tromboflebite).

Popolazione pediatrica con insufficienza renale cronica in emodialisi

L'esposizione di pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica in emodialisi in studi clinici e nell'esperienza *post-marketing* è limitata. In questa popolazione non è stata segnalata alcuna reazione avversa specifica per i soggetti pediatrici che non sia citata nella tabella precedente o che non sia coerente con la patologia 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 riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Il margine terapeutico dell'epoetina alfa è molto ampio. Un sovradosaggio di epoetina alfa può causare effetti che rappresentano un'estensione degli effetti farmacologici dell'ormone. In presenza di livelli di emoglobina eccessivamente elevati è possibile ricorrere alla flebotomia. In caso di necessità si deve ricorrere a trattamenti di supporto addizionali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antianemici, eritropoietina, codice ATC: B03XA01

Binocrit è un medicinale biosimilare. Informazioni più dettagliate sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Meccanismo d'azione

L'eritropoietina (EPO) è un ormone glicoproteico prodotto principalmente dal rene in risposta all'ipossia ed è il regolatore centrale della produzione degli eritrociti. L'EPO è coinvolta in tutte le fasi dello sviluppo eritroide e il suo effetto principale si esplica a livello dei precursori eritroidi. Dopo essersi legata al suo recettore sulla superficie cellulare, l'EPO attiva le vie di trasmissione dei segnali che interferiscono con l'apoptosi e stimola la proliferazione delle cellule eritroidi.

L'EPO umana ricombinante (epoetina alfa), espressa in cellule di ovaio di criceto cinese, ha una sequenza di 165 aminoacidi identica a quella dell'EPO umana urinaria; le due sostanze sono indistinguibili alle analisi 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 dei globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di diversi tipi di cellule tumorali.

Effetti farmacodinamici

Volontari sani

Dopo dosi singole (da 20.000 a 160.000 UI per via sottocutanea) di epoetina alfa è stata osservata una risposta dose-dipendente per i marcatori farmacodinamici studiati, comprendenti reticolociti, eritrociti ed emoglobina. Un profilo concentrazione-tempo definito, con picco e ritorno al basale, è stato osservato per le variazioni della percentuale di reticolociti. Per gli eritrociti e l'emoglobina è stato osservato un profilo meno definito. In linea generale, tutti i marcatori farmacodinamici sono aumentati in proporzione lineare alla dose e la risposta massima è stata ottenuta ai livelli di dose maggiori.

Ulteriori studi di farmacodinamica hanno esaminato 40.000 UI una volta alla settimana in confronto a 150 UI/kg 3 volte alla settimana. Nonostante le differenze nei profili concentrazione-tempo, la risposta farmacodinamica (misurata tramite le variazioni della percentuale di reticolociti, dell'emoglobina e degli eritrociti totali) è stata simile tra questi regimi terapeutici. In ulteriori studi, il regime con 40.000 UI di epoetina alfa una volta alla settimana è stato confrontato con le dosi comprese tra 80.000 e 120.000 UI per via sottocutanea somministrate ogni due settimane. Complessivamente, sulla base dei risultati di questi studi di farmacodinamica in soggetti sani, il regime con 40.000 UI una volta alla settimana sembra più efficace in termini di produzione degli eritrociti in confronto ai regimi con somministrazione ogni due settimane, nonostante sia stata osservata una produzione simile di reticolociti nei regimi con somministrazione una volta alla settimana e in quelli ogni due settimane.

Insufficienza renale cronica

È stato dimostrato che l'epoetina alfa stimola l'eritropoiesi nei pazienti anemici con insufficienza renale cronica, tra cui pazienti in dialisi e pre-dialisi. La prima risposta evidente all'epoetina alfa è l'aumento della conta reticolocitaria entro 10 giorni, seguito dall'aumento della conta eritrocitaria, dell'emoglobina e dell'ematocrito, in genere entro un periodo compreso tra 2 e 6 settimane. La risposta emoglobinica varia da paziente a paziente e può essere influenzata dai depositi di ferro e dalla presenza di patologie concomitanti.

Anemia indotta da chemioterapia

È stato dimostrato che l'epoetina alfa, somministrata 3 volte alla settimana o una volta alla settimana, aumenta l'emoglobina e riduce la necessità di trasfusioni dopo il primo mese di terapia nei pazienti oncologici anemici sottoposti a chemioterapia.

In uno studio volto a confrontare il regime terapeutico con 150 UI/kg 3 volte alla settimana e il regime terapeutico con 40.000 UI una volta alla settimana in soggetti sani e in soggetti oncologici anemici, i profili temporali delle variazioni della percentuale di reticolociti, dell'emoglobina e degli eritrociti totali sono stati simili nei due regimi terapeutici, sia nei soggetti sani, sia nei soggetti oncologici anemici. Le AUC dei rispettivi parametri farmacodinamici sono state simili nel regime con 150 UI/kg 3 volte alla settimana e nel regime con 40.000 UI una volta alla settimana nei soggetti sani e anche nei soggetti oncologici anemici.

Pazienti chirurgici adulti facenti parte di un programma di predonazione autologa

È stato dimostrato che l'epoetina alfa stimola la produzione di eritrociti, consentendo di aumentare il prelievo di sangue autologo e limitare la riduzione dell'emoglobina in pazienti adulti in attesa di un intervento elettivo di chirurgia maggiore, per i quali si ritiene che il predeposito non soddisfi per intero la necessità di sangue nel perioperatorio. Gli effetti più evidenti si osservano nei pazienti con valori bassi 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 valori di emoglobina pre-trattamento > 10 e ≤ 13 g/dL, è stato dimostrato che l'epoetina alfa riduce il rischio di ricevere trasfusioni allogene e accelera il recupero eritroide (aumento dei livelli di emoglobina, dei livelli di ematocrito e delle conte reticolocitarie).

Efficacia e sicurezza clinica

Insufficienza renale cronica

L'epoetina alfa è stata esaminata in studi clinici in pazienti adulti anemici con insufficienza renale cronica, comprendenti pazienti in emodialisi e pre-dialisi, per il trattamento dell'anemia e il mantenimento dell'ematocrito in un intervallo di concentrazione target compreso tra il 30 e il 36%.

Negli studi clinici con dosi iniziali comprese tra 50 e 150 UI/kg tre volte alla settimana, il 95% circa dei pazienti ha risposto con un aumento clinicamente significativo dell'ematocrito. Dopo circa due mesi di terapia, pressoché tutti i pazienti erano indipendenti da trasfusioni. Una volta raggiunto l'ematocrito target, la dose di mantenimento è stata stabilita individualmente per ogni paziente.

Nei tre studi clinici più ampi condotti in pazienti adulti in dialisi, la dose di mantenimento mediana necessaria per mantenere l'ematocrito tra il 30% e il 36% è stata di circa 75 UI/kg somministrate 3 volte alla settimana.

In uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, multicentrico, sulla qualità di vita in pazienti con insufficienza renale cronica in emodialisi è stato evidenziato un miglioramento clinicamente e statisticamente significativo nei pazienti trattati con epoetina alfa in confronto al gruppo placebo in termini di affaticamento, sintomi fisici, relazioni e depressione (Questionario per le malattie renali) dopo sei mesi di terapia. I pazienti del gruppo trattato con epoetina alfa sono stati arruolati anche in uno studio di estensione in aperto nel quale sono stati evidenziati miglioramenti della qualità di vita che si sono mantenuti per altri 12 mesi.

Pazienti adulti con insufficienza renale non ancora dializzati

Negli studi clinici condotti in pazienti con insufficienza renale cronica 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 modo simile a quanto osservato nei pazienti in dialisi. Nei pazienti con insufficienza renale cronica non in dialisi è stato osservato un aumento prolungato e dose-dipendente dell'ematocrito in seguito alla somministrazione di epoetina alfa per via endovenosa oppure sottocutanea. Le percentuali di aumento dell'ematocrito sono state simili con entrambe le vie di somministrazione dell'epoetina alfa. Inoltre, è stato evidenziato che dosi di epoetina alfa comprese tra 75 e 150 UI/kg alla settimana mantengono l'ematocrito a valori compresi tra il 36 e il 38% per un massimo di sei mesi.

In due studi con intervalli di dosaggio dell'epoetina alfa prolungati (3 volte alla settimana, una volta alla settimana, una volta ogni 2 settimane e una volta ogni 4 settimane), alcuni pazienti con intervalli di dosaggio maggiori non hanno mantenuto livelli emoglobinici adeguati e hanno soddisfatto i criteri di ritiro previsti dal protocollo per l'emoglobina (0% nel gruppo una volta alla settimana, 3,7% nel gruppo una volta ogni 2 settimane e 3,3% nel gruppo una volta ogni 4 settimane).

In uno studio prospettico randomizzato sono stati valutati 1.432 pazienti anemici con insufficienza renale cronica non dializzati. I pazienti sono stati assegnati al trattamento con epoetina alfa per il mantenimento di un livello emoglobinico di 13,5 g/dL (superiore al livello di concentrazione emoglobinica raccomandato) o di 11,3 g/dL. Un evento cardiovascolare maggiore (decesso, infarto miocardico, ictus o ricovero ospedaliero per insufficienza cardiaca congestizia) si è manifestato in 125 (18%) dei 715 pazienti del gruppo con livelli emoglobinici maggiori in confronto a 97 (14%) dei 717 pazienti del gruppo con livelli emoglobinici minori (rapporto di rischio [HR] 1,3; IC 95%: 1,0, 1,7; p = 0,03).

Sono state condotte analisi a posteriori raggruppate degli studi clinici sugli ESA in pazienti con insufficienza renale cronica (in dialisi, non in dialisi, diabetici e non diabetici). È stata osservata una tendenza all'aumento del rischio stimato di mortalità da qualunque causa e di eventi cardiovascolari e cerebrovascolari associati a dosi cumulative di ESA più elevate, indipendentemente dalla presenza o assenza di diabete o dialisi (vedere paragrafo 4.2 e paragrafo 4.4).

Trattamento di pazienti con anemia indotta dalla chemioterapia

L'epoetina alfa è stata esaminata in studi clinici in pazienti anemici oncologici con tumori linfoidi e solidi e in pazienti sottoposti a vari regimi di chemioterapia, comprendenti regimi con e senza platino. In questi studi è stato dimostrato che l'epoetina alfa, somministrata 3 volte alla settimana e una volta alla settimana, aumenta l'emoglobina e riduce 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.

Le evidenze disponibili indicano che i pazienti con tumori maligni ematologici 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 simile della chemioterapia nei gruppi trattati con epoetina alfa e placebo, negli studi sulla

chemioterapia, è stata dimostrata da un'area sotto la curva neutrofili-tempo simile nei pazienti trattati con epoetina alfa e nei pazienti trattati con placebo, oltre che da una percentuale simile di pazienti dei gruppi trattati con epoetina alfa e placebo la cui conta assoluta del neutrofili era inferiore a 1.000 e 500 cellule/ μ L.

In uno studio prospettico, randomizzato, a doppio cieco, controllato con placebo, condotto con 375 pazienti anemici con varie patologie maligne non mieloidi e trattati con chemioterapia non a base di platino, è stata osservata una riduzione significativa delle sequele correlate all'anemia (fatigue, energia e attività ridotte) in base alle seguenti misurazioni strumentali e scale di valutazione: Scala generale Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An), scala FACT-An per fatigue e scala Cancer Linear Analogue Scale (CLAS). In altri due studi minori, randomizzati e controllati con placebo, non è stato osservato alcun miglioramento significativo dei parametri della qualità di vita nelle scale EORTC-QLQ-C30 o CLAS, rispettivamente.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state analizzate in cinque ampi studi controllati, coinvolgenti un totale di 2.833 pazienti, di cui quattro studi in doppio cieco e controllati con placebo e uno studio in aperto. In questi studi sono stati arruolati pazienti in chemioterapia (due studi) oppure popolazioni di pazienti nei quali gli ESA non sono indicati: pazienti oncologici con anemia, non sottoposti a chemioterapia e pazienti con cancro del distretto testa-collo, sottoposti a radioterapia. In due studi, il livello di concentrazione emoglobinica auspicato è stato > 13 g/dL (8,1 mmol/L); negli studi rimanenti è stato compreso tra 12 e 14 g/dL (tra 7,5 e 8,7 mmol/L). Nello studio in aperto non è stata riscontrata alcuna differenza nella sopravvivenza generale dei pazienti trattati con eritropoietina umana ricombinante e dei controlli. Nei quattro studi controllati con placebo, il rapporto di rischio per la sopravvivenza generale è stato compreso tra 1,25 e 2,47, a favore dei controlli. Rispetto ai controlli, in questi studi è stato osservato un aumento della mortalità statisticamente significativo, costante e inspiegabile, nei pazienti con anemia associata a diverse comuni neoplasie maligne e trattati con eritropoietina umana ricombinante. L'outcome di sopravvivenza generale non è stato sufficientemente spiegato con le differenze di incidenza di trombosi e complicazioni associate nei soggetti trattati con eritropoietina umana ricombinante e nei soggetti del gruppo di controllo.

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 generale ha fornito una stima puntuale del rapporto di rischio (*hazard ratio*, HR) di 1,06 in favore dei controlli (IC 95%: 1,00; 1,12; 53 studi e 13.933 pazienti) e per i 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). Le meta-analisi hanno 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).

È stato condotto uno studio multicentrico randomizzato, in aperto, su 2.098 donne con anemia con carcinoma mammario metastatico che ricevevano una chemioterapia in prima o seconda linea. Si trattava di uno studio di non inferiorità, progettato per escludere un aumento del 15% del rischio di progressione tumorale o decesso per epoetina alfa più terapia standard (SOC) rispetto alla sola SOC. Alla data del *cut-off* clinico dei dati, la sopravvivenza mediana senza progressione (*progression free survival*, PFS) secondo la valutazione dello sperimentatore della progressione della malattia era pari a 7,4 mesi in ciascun braccio (HR 1,09, IC 95%: 0,99; 1,20), indicando che l'obiettivo dello studio non è stato raggiunto. Nel braccio che riceveva epoetina alfa più SOC, un numero significativamente inferiore di pazienti ha ricevuto trasfusioni di eritrociti (5,8% vs. 11,4%); tuttavia, nel braccio che riceveva epoetina alfa più SOC, un numero significativamente più elevato di pazienti (2,8% vs. 1,4%) ha manifestato eventi trombotici vascolari. All'analisi finale sono stati riportati 1653 decessi. La sopravvivenza generale mediana nel gruppo che riceveva epoetina alfa più SOC era pari a 17,8 mesi rispetto ai 18,0 mesi del gruppo che riceveva solo SOC (HR 1,07, IC 95%: 0,97; 1,18). Il tempo mediano alla progressione (TTP) basato sulla progressione della malattia (PD) determinata dallo sperimentatore era pari a 7,5 mesi nel gruppo trattato con epoetina alfa più SOC e pari a 7,5 mesi nel gruppo trattato con SOC (HR 1,099, IC 95%: 0,998; 1,210). Il TTP mediano basato sulla PD determinata da una commissione di revisione indipendente (IRC) era pari a 8,0 mesi nel gruppo

trattato con epoetina alfa più SOC e pari a 8,3 mesi nel gruppo trattato con SOC (HR 1,033, IC 95%: 0,924; 1,156).

Programma di predonazione autologa

L'effetto dell'epoetina alfa sulla facilitazione della donazione di sangue autologo nei pazienti con ematocrito basso ($\leq 39\%$ in assenza di anemia sideropenica di base) in attesa di un intervento di chirurgia ortopedica maggiore è stato valutato in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto in 204 pazienti e in uno studio in singolo cieco, controllato verso placebo, condotto in 55 pazienti.

Nello studio in doppio cieco, i pazienti sono stati trattati con epoetina alfa 600 UI/kg o placebo per via endovenosa una volta al giorno ogni 3 o 4 giorni per 3 settimane (per un totale di 6 dosi). In media, i pazienti trattati con epoetina alfa sono stati in grado di donare un numero significativamente maggiore di unità di sangue per il predeposito (4,5 unità) in confronto 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 o placebo per via endovenosa una volta al giorno ogni 3 o 4 giorni per 3 settimane (per un totale di 6 dosi). Anche questi pazienti trattati con epoetina alfa sono stati in grado di donare un numero significativamente maggiore di unità di sangue per il predeposito (epoetina alfa 300 UI/kg = 4,4 unità; epoetina alfa 600 UI/kg = 4,7 unità) in confronto ai pazienti trattati con placebo (2,9 unità).

La terapia con epoetina alfa ha ridotto del 50% il rischio di esposizione al sangue allogeneico in confronto ai pazienti che non ricevevano epoetina alfa.

Intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore

L'effetto dell'epoetina alfa (300 UI/kg o 100 UI/kg) sull'esposizione alle trasfusioni di sangue allogeneico è stato valutato in uno studio clinico controllato verso placebo, in doppio cieco, in pazienti adulti non sideropenici in attesa di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore all'anca o al ginocchio. L'epoetina alfa è stata somministrata per via sottocutanea nei 10 giorni precedenti l'intervento, il giorno dell'intervento e nei quattro giorni successivi all'intervento. I pazienti sono stati stratificati secondo l'emoglobina al basale (≤ 10 g/dL, da >10 a ≤ 13 g/dL e >13 g/dL).

L'epoetina alfa 300 UI/kg ha ridotto in misura significativa il rischio di trasfusione allogeneica nei pazienti con emoglobina pre-trattamento compresa tra >10 e ≤ 13 g/dL. Il sedici per cento dei pazienti trattati con epoetina alfa 300 UI/kg, il 23% dei pazienti trattati con epoetina alfa 100 UI/kg e il 45% dei pazienti trattati con placebo ha avuto bisogno di trasfusioni.

In uno studio in aperto, a gruppi paralleli in soggetti adulti non sideropenici con emoglobina pre-trattamento compresa tra ≥ 10 e ≤ 13 g/dL in attesa di un intervento di chirurgia ortopedica maggiore all'anca o al ginocchio, è stata confrontata epoetina alfa 300 UI/kg al giorno per via sottocutanea nei 10 giorni precedenti l'intervento, il giorno dell'intervento e nei quattro giorni successivi all'intervento con epoetina alfa 600 UI/kg per via sottocutanea una volta alla settimana nelle 3 settimane precedenti l'intervento e il giorno dell'intervento.

Dalla fase pre-trattamento alla fase preoperatoria, l'aumento medio dell'emoglobina nel gruppo trattato con 600 UI/kg alla settimana (1,44 g/dL) è stato il doppio in confronto a quanto osservato nel gruppo trattato con 300 UI/kg al giorno (0,73 g/dL). I livelli emoglobinici medi sono stati simili nei due gruppi di trattamento nell'intero periodo postoperatorio.

La risposta eritropoietica osservata in entrambi i gruppi di trattamento ha determinato percentuali di trasfusioni simili (16% nel gruppo trattato con 600 UI/kg alla settimana e 20% nel gruppo trattato con 300 UI/kg al giorno).

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

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

I soggetti sono stati stratificati secondo il livello di eritropoietina sierica (sEPO) e lo stato delle trasfusioni precedenti alla data dello screening. Le principali caratteristiche basali per lo strato < 200 mU/mL sono mostrate nella tabella seguente.

Caratteristiche basali per soggetti con sEPO < 200 mU/mL allo screening

Totali (N) ^b	Randomizzati	
	Epoetina alfa 85 ^a	Placebo 45
sEPO allo screening < 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
Intervallo	(71; 109)	(69; 105)
IC 95% per la media	(90,1; 94,1)	(89,3; 94,9)
Trasfusioni precedenti		
N	71	39
Sì	31 (43,7%)	17 (43,6%)
≤ 2 unità di eritrociti	16 (51,6%)	9 (52,9%)
> 2 e ≤ 4 unità di eritrociti	14 (45,2%)	8 (47,1%)
> 4 unità di eritrociti	1 (3,2%)	0
No	40 (56,3%)	22 (56,4%)

^a per un soggetto non erano disponibili dati relativi alla sEPO

^b nello strato ≥ 200 mU/mL erano inclusi 13 soggetti nel gruppo trattato con epoetina alfa e 6 soggetti nel gruppo trattato con placebo

La risposta eritroide è stata definita in base ai criteri dell'International Working Group (IWG) del 2006 come un aumento dell'emoglobina ≥ 1,5 g/dL dal basale o una riduzione delle unità di eritrociti trasfuse per un numero assoluto di almeno 4 unità ogni 8 settimane rispetto alle 8 settimane precedenti il basale, con una durata della risposta di almeno 8 settimane.

Durante le prime 24 settimane dello studio, è stata mostrata una risposta eritroide -in 27/85 (31,8%) dei soggetti nel gruppo trattato con epoetina alfa rispetto a 2/45 (4,4%) dei soggetti nel gruppo trattato con placebo (p < 0,001). Tutti i soggetti che avevano presentato una risposta eritroide appartenevano al gruppo di stratificazione con sEPO < 200 mU/mL allo screening. In tale gruppo di stratificazione, 20/40 (50%) soggetti senza trasfusioni precedenti hanno mostrato una risposta eritroide durante le prime 24 settimane, rispetto a 7/31 (22,6%) soggetti con trasfusioni precedenti (due soggetti con trasfusioni precedenti hanno raggiunto l'endpoint primario basato sulla riduzione delle unità di eritrociti trasfusi per un numero assoluto di almeno 4 unità ogni 8 settimane rispetto alle 8 settimane precedenti il basale).

Il tempo mediano trascorso dal basale alla prima trasfusione è risultato più lungo in modo statisticamente significativo nel gruppo trattato con epoetina alfa rispetto al gruppo trattato con placebo (49 vs. 37 giorni; p = 0,046). Dopo 4 settimane di trattamento, il tempo alla prima trasfusione era ulteriormente aumentato nel gruppo trattato con epoetina alfa (142 vs. 50 giorni, p = 0,007). La percentuale di soggetti che hanno ricevuto trasfusioni nel gruppo trattato con epoetina alfa è diminuita dal 51,8% nelle 8 settimane precedenti il basale al 24,7% tra le settimane 16 e 24, rispetto al gruppo trattato con placebo, che ha mostrato un aumento del tasso di trasfusioni dal 48,9% al 54,1% negli stessi periodi di tempo.

Popolazione pediatrica

Insufficienza renale cronica

L'epoetina alfa è stata valutata in uno studio clinico in aperto, non randomizzato, con intervallo terapeutico aperto, di 52 settimane in pazienti pediatrici con insufficienza renale cronica sottoposti a emodialisi. L'età mediana dei pazienti arruolati nello studio era di 11,6 anni (intervallo compreso tra 0,5 e 20,1 anni).

L'epoetina alfa è stata somministrata a dosi di 75 UI/kg/settimana per via endovenosa, suddivise in 2 o 3 dosi dopo la dialisi, titolata a 75 UI/kg/settimana a intervalli di 4 settimane (fino a un massimo di 300 UI/kg/settimana) per ottenere un aumento dell'emoglobina di 1 g/dL/mese. L'intervallo di concentrazione emoglobinica auspicato era compreso tra 9,6 e 11,2 g/dL. L'ottantuno per cento dei pazienti ha raggiunto questo livello di concentrazione emoglobinica. Il tempo mediano all'obiettivo è stato di 11 settimane e la dose mediana al raggiungimento dell'obiettivo è stata di 150 UI/kg/settimana. Tra i pazienti che hanno raggiunto l'obiettivo, il 90% lo ha raggiunto con il regime terapeutico di 3 volte alla 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 e con un numero ridotto di pazienti (il numero di pazienti era compreso fra 9-22, per un N totale = 72), l'epoetina alfa è stata somministrata per via sottocutanea nei bambini con una dose iniziale da 100 UI/kg/settimana a 150 IU/kg/settimana, con la possibilità di aumentarla fino a 300 UI/kg/settimana. In questi studi, la maggior parte dei pazienti era predializzata (N = 44), 27 pazienti erano in dialisi peritoneale e due erano in emodialisi; l'età dei pazienti era compresa tra 4 mesi e 17 anni. Nel complesso, questi studi hanno limiti metodologici, ma il trattamento è stato associato a tendenze positive verso livelli di emoglobina superiori. Non sono stati riportati eventi avversi inattesi (vedere paragrafo 4.2).

Anemia indotta da chemioterapia

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

Nello studio della durata di 16 settimane (n = 222), nei pazienti trattati con epoetina alfa non c'è stato alcun effetto significativo sulla Qualità della vita nei pazienti pediatrici riportata dai pazienti stessi o dai genitori né nei punteggi del Modulo sul cancro rispetto al placebo (endpoint primario di efficacia). Inoltre, non c'è stata alcuna differenza statistica tra la percentuale di pazienti che ha necessitato di trasfusioni di eritrociti nel gruppo che riceveva epoetina alfa e quello che riceveva un placebo.

Nello studio della durata di 20 settimane (n = 225) non è stata osservata alcuna differenza significativa nell'endpoint primario di efficacia, ovvero nella percentuale di pazienti che ha necessitato di una trasfusione di eritrociti dopo il giorno 28 (62% dei pazienti che ricevevano epoetina alfa vs. 69% dei pazienti che ricevevano la terapia standard).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo iniezione sottocutanea, i livelli sierici di epoetina alfa hanno raggiunto un picco tra 12 e 18 ore post-dose. Non vi è stato accumulo dopo la somministrazione di dosi multiple di 600 UI/kg per via sottocutanea una volta alla settimana.

La biodisponibilità assoluta dell'epoetina alfa iniettabile per via sottocutanea è circa del 20% nei soggetti sani.

Distribuzione

Il volume medio di distribuzione è stato di 49,3 mL/kg dopo dosi endovenose di 50 e 100 UI/kg in soggetti sani. Dopo la somministrazione endovenosa di epoetina alfa in soggetti con insufficienza renale cronica, il volume di distribuzione era compreso, rispettivamente, tra 57 e 107 mL/kg dopo dosi singole (12 UI/kg) e tra 42 e 64 mL/kg dopo dosi multiple (48–192 UI/kg). Pertanto, il volume di distribuzione è leggermente maggiore dello spazio plasmatico.

Eliminazione

L'emivita dell'epoetina alfa dopo somministrazione endovenosa a dosi multiple è di approssimativamente 4 ore nei soggetti sani.

L'emivita dopo somministrazione sottocutanea è stimata di circa 24 ore nei soggetti sani.

La CL/F media per i regimi con 150 UI/kg 3 volte alla settimana e 40.000 UI una volta alla settimana in soggetti sani è stata, rispettivamente, di 31,2 e 12,6 mL/h/kg. La CL/F media per i regimi con 150 UI/kg 3 volte alla settimana e 40.000 UI una volta alla settimana in soggetti anemici oncologici è stata, rispettivamente, di 45,8 e 11,3 mL/h/kg. Nella maggior parte dei soggetti anemici oncologici sottoposti a chemioterapia ciclica, la CL/F è stata più bassa dopo dosi sottocutanee di 40.000 UI una volta alla settimana e 150 UI/kg 3 volte alla settimana rispetto ai valori osservati nei soggetti sani.

Linearità/Non linearità

Nei soggetti sani è stato osservato un aumento delle concentrazioni sieriche di epoetina alfa proporzionale alla dose dopo somministrazione endovenosa di 150 e 300 UI/kg 3 volte alla settimana. La somministrazione di dosi singole comprese tra 300 e 2.400 UI/kg di epoetina alfa per via sottocutanea ha determinato una correlazione lineare tra la C_{max} media e la dose e tra l'AUC media e la dose. Una correlazione inversa tra la clearance apparente e la dose è stata osservata nei soggetti sani.

Negli studi volti a esaminare l'allungamento dell'intervallo di dosaggio (40.000 UI una volta alla settimana e 80.000, 100.000 e 120.000 UI ogni due settimane) è stato osservata una correlazione 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.

Relazioni farmacocinetiche/farmacodinamiche

L'epoetina alfa presenta un effetto correlato alla dose sui parametri ematologici, che è indipendente dalla via di somministrazione.

Popolazione pediatrica

Un'emivita compresa tra circa 6,2 e 8,7 ore è stata osservata nei soggetti pediatrici con insufficienza renale cronica dopo somministrazione endovenosa di dosi multiple di epoetina alfa. Il profilo farmacocinetico dell'epoetina alfa nei bambini e negli adolescenti appare simile a quello degli adulti.

I dati farmacocinetici nei neonati sono limitati.

Uno studio su 7 neonati pretermine con peso alla nascita molto basso e 10 adulti sani a cui è stata somministrata eritropoietina e.v. ha suggerito che il volume di distribuzione era approssimativamente da 1,5 a 2 volte più elevato nei neonati pretermine rispetto agli adulti sani e che la clearance era approssimativamente 3 volte più alta nei neonati pretermine rispetto agli adulti sani.

Compromissione renale

Nei pazienti con insufficienza renale cronica, l'emivita dell'epoetina alfa somministrata per via endovenosa è leggermente maggiore, circa 5 ore, in confronto ai soggetti sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi tossicologici a dosi ripetute nel cane e nel ratto, ma non nella scimmia, la terapia con epoetina alfa è stata associata a fibrosi subclinica del midollo osseo. La fibrosi del midollo osseo è una complicanza nota dell'insufficienza renale cronica nell'uomo e può essere correlata all'iperparatiroidismo secondario o a fattori ignoti. L'incidenza di fibrosi del midollo osseo non è risultata aumentata in uno studio condotto con pazienti emodializzati trattati per 3 anni con epoetina alfa in confronto con un gruppo di controllo compatibile di pazienti dializzati non trattati con epoetina alfa.

L'epoetina alfa non induce mutazione genica nei batteri (test di Ames), aberrazioni cromosomiche in cellule di mammifero, micronuclei nel topo o mutazione genica nel locus HGPRT.

Non sono stati condotti studi di carcinogenesi a lungo termine. I dati discordanti esistenti in letteratura, basati su risultati ottenuti *in vitro* con campioni tumorali umani, suggeriscono un eventuale ruolo delle eritropoietine nella proliferazione tumorale. Il significato clinico è incerto.

In colture di cellule di midollo osseo umane, l'epoetina alfa stimola l'eritropoiesi in modo specifico e non influisce sulla leucopoiesi. Non sono stati riscontrati effetti citotossici dell'epoetina alfa sulle cellule del midollo osseo.

In studi su animali è stato dimostrato che l'epoetina alfa induce una riduzione del peso corporeo fetale, un ritardo dell'ossificazione e un aumento della mortalità fetale se somministrato a dosi settimanali approssimativamente 20 volte superiori alla dose settimanale raccomandata nell'uomo. Tali alterazioni sono considerate secondarie al ridotto aumento di peso corporeo della madre e il loro significato per gli essere umani non è noto ai livelli di dose terapeutici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio fosfato monobasico diidrato
Sodio fosfato dibasico diidrato
Sodio cloruro
Glicina
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico (per regolare il pH)
Sodio idrossido (per regolare il pH)

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C - 8°C). Questo intervallo di temperatura deve essere osservato strettamente fino alla somministrazione al paziente.

Per l'uso ambulatoriale, il medicinale può essere prelevato dal frigorifero, senza riporvelo nuovamente, per un periodo massimo di 3 giorni a temperatura non superiore a 25 °C. Se il medicinale non è stato utilizzato al termine di tale periodo, deve essere eliminato.

Non congelare o agitare.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Siringhe preriempite (vetro tipo I), con o senza dispositivo di sicurezza per l'ago, con tappo a stantuffo (gomma teflon) sigillate in blister.

Binocrit 1.000 UI/0,5 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 0,5 mL di soluzione iniettabile.
Confezioni da 1 o 6 siringhe.

Binocrit 2.000 UI/1 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 1 mL di soluzione iniettabile.
Confezioni da 1 o 6 siringhe.

Binocrit 3.000 UI/0,3 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 0,3 mL di soluzione iniettabile.
Confezioni da 1 o 6 siringhe.

Binocrit 4.000 UI/0,4 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 0,4 mL di soluzione iniettabile.
Confezioni da 1 o 6 siringhe.

Binocrit 5.000 UI/0,5 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 0,5 mL di soluzione iniettabile.
Confezioni da 1 o 6 siringhe.

Binocrit 6.000 UI/0,6 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 0,6 mL di soluzione iniettabile.
Confezioni da 1 o 6 siringhe.

Binocrit 7.000 UI/0,7 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 0,7 mL di soluzione iniettabile.
Confezioni da 1 o 6 siringhe.

Binocrit 8.000 UI/0,8 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 0,8 mL di soluzione iniettabile.
Confezioni da 1 o 6 siringhe.

Binocrit 9.000 UI/0,9 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 0,9 mL di soluzione iniettabile.
Confezioni da 1 o 6 siringhe.

Binocrit 10.000 UI/1 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 1 mL di soluzione iniettabile.
Confezioni da 1 o 6 siringhe.

Binocrit 20.000 UI/0,5 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 0,5 mL di soluzione iniettabile.
Confezioni da 1, 4 o 6 siringhe.

Binocrit 30.000 UI/0,75 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 0,75 mL di soluzione iniettabile.
Confezioni da 1, 4 o 6 siringhe.

Binocrit 40.000 UI/1 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

Ogni siringa preriempita contiene 1 mL di soluzione iniettabile.

Confezioni da 1, 4 o 6 siringhe.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Binocrit non deve essere usato e deve essere eliminato

- se il liquido è colorato o se si vedono particelle che vi galleggiano
- se il sigillo è rotto
- se si sa o si suppone che possa essere stato accidentalmente congelato o
- se si è verificato un guasto del frigorifero

Le siringhe preriempite sono pronte per l'uso (vedere paragrafo 4.2). La siringa preriempita non deve essere agitata. Le siringhe sono contrassegnate con graduazioni in rilievo; ciò consente un uso parziale, se necessario. Ogni graduazione corrisponde a un volume di 0,1 mL. Il prodotto è esclusivamente monouso. Prelevare solo una dose di Binocrit da ogni siringa e gettare via la soluzione non necessaria prima di effettuare l'iniezione.

Uso della siringa preriempita con dispositivo di sicurezza per l'ago

Il dispositivo di sicurezza per l'ago ricopre l'ago dopo l'iniezione e impedisce all'operatore di ferirsi. Il dispositivo non interferisce con l'uso normale della siringa. Premere lentamente e in maniera uniforme sullo stantuffo fino al rilascio dell'intera dose e fino a quando lo stantuffo non può essere premuto ulteriormente. Continuando a premere sullo stantuffo, allontanare la siringa dal paziente. Il dispositivo di sicurezza ricopre l'ago non appena lo stantuffo viene rilasciato.

Uso della siringa preriempita senza dispositivo di sicurezza per l'ago

Somministrare la dose secondo la procedura standard.

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

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Austria

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

Binocrit 1.000 UI/0,5 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/07/410/001

EU/1/07/410/002

EU/1/07/410/027

EU/1/07/410/028

Binocrit 2.000 UI/1 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita

EU/1/07/410/003

EU/1/07/410/004

EU/1/07/410/029

EU/1/07/410/030

Binocrit 3.000 UI/0,3 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
EU/1/07/410/005
EU/1/07/410/006
EU/1/07/410/031
EU/1/07/410/032

Binocrit 4.000 UI/0,4 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
EU/1/07/410/007
EU/1/07/410/008
EU/1/07/410/033
EU/1/07/410/034

Binocrit 5.000 UI/0,5 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
EU/1/07/410/009
EU/1/07/410/010
EU/1/07/410/035
EU/1/07/410/036

Binocrit 6.000 UI/0,6 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
EU/1/07/410/011
EU/1/07/410/012
EU/1/07/410/037
EU/1/07/410/038

Binocrit 7.000 UI/0,7 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
EU/1/07/410/017
EU/1/07/410/018
EU/1/07/410/039

EU/1/07/410/040
Binocrit 8.000 UI/0,8 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
EU/1/07/410/013
EU/1/07/410/014
EU/1/07/410/041
EU/1/07/410/042

Binocrit 9.000 UI/0,9 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
EU/1/07/410/019
EU/1/07/410/020
EU/1/07/410/043
EU/1/07/410/044

Binocrit 10.000 UI/1 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
EU/1/07/410/015
EU/1/07/410/016
EU/1/07/410/045
EU/1/07/410/046

Binocrit 20.000 UI/0,5 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
EU/1/07/410/021
EU/1/07/410/022
EU/1/07/410/047
EU/1/07/410/053
EU/1/07/410/048

Binocrit 30.000 UI/0,75 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
EU/1/07/410/023
EU/1/07/410/024
EU/1/07/410/049
EU/1/07/410/054
EU/1/07/410/050

Binocrit 40.000 UI/1 mL soluzione iniettabile in siringa preriempita
EU/1/07/410/025
EU/1/07/410/026
EU/1/07/410/051
EU/1/07/410/055
EU/1/07/410/052

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Dalla della prima autorizzazione: 28 agosto 2007
Data del rinnovo più recente: 18 giugno 2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI 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

Nomi e indirizzi del produttore del principio attivo biologico

Lek Pharmaceuticals d.d.
Kolodvorska 27
SI-1234 Menges
Slovenia

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6336 Langkampfen
Austria

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 dell'Agenzia europea 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 le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei 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).