

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Binocrit 1 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки ml от разтвора съдържа 2 000 IU епоетин алфа (epoetin alfa)\*, еквивалентни на 16,8 микрограма на ml

1 предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml съдържа 1 000 международни единици (IU), еквивалентни на 8,4 микрограма епоетин алфа. \* Произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от овариални клетки на китайски хамстер.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (инжекция)  
Бистър, безцветен разтвор

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти:

- Лечение на анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при педиатрични и възрастни пациенти на хемодиализа и възрастни пациенти на перитонеална диализа (вж. точка 4.4).
- Лечение на тежка анемия от бъбречен произход, придружавана от клинични симптоми при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа (вж. точка 4.4).

Лечение на анемия и намаляване на необходимостта от трансфузия при възрастни пациенти на химиотерапия със солидни тумори, малигнен лимфом или мултиплен миелом и с риск от трансфузия, преценен въз основа на общото състояние на пациента (напр. сърдечно-съдов статус, анемия, съществуваща преди започване на химиотерапията).

Binocrit може да се използва за увеличаване на добива на автоложна кръв от пациенти, включени в програмата за депониране на автоложна кръв. Прилагането му за това показание трябва да е преценено по отношение на съобщенията за риск от тромбоемболични събития. Лечението трябва да се прилага само на пациенти с умерена анемия (хемоглобин (Hb) 10-13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), без железен дефицит), ако няма възможност за депониране на кръв или то е недостатъчно, когато планираната голяма елективна операция изисква голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жени или 5 и повече единици за мъже).

Binocrit може да се използва за намаляване на необходимостта от преливане на алогенна кръв при възрастни пациенти без железен дефицит преди голяма елективна ортопедична операция при наличие на голям риск от хемотрансфузионни усложнения. Употребата трябва да бъде ограничена предимно при пациенти с умерена анемия (Hb 10-13 g/dl или 6,2-8,1 mmol/l), които не са включени в програма за предварително вземане на автоложна кръв и се очаква умерена кръвозагуба от 900 до 1 800 ml.

Винаги трябва да се прилагат правилата на добра медицинска практика за работа с кръв при периперативни условия.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Vinocrit трябва да бъде започнато под наблюдението на лекари с опит в лечението на пациенти с горепосочените показания.

### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност:

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност лекарственият продукт трябва да се приложи интравенозно (вж. точка 4.4).

Симптомите на анемия и последствията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и съпътстващите заболявания; необходимо е лекарят да оцени индивидуалното клинично протичане и състояние на пациента.

Vinocrit трябва да се прилага за повишаване на нивото на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Трябва да се избягва повишаване на нивото на хемоглобина с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се направят съответни корекции на дозата, както е посочено. Поради интериндивидуална вариабилност, могат да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво на хемоглобина. Вариабилността на хемоглобина трябва да се контролира чрез промяна на дозата, като се има предвид таргетния диапазон за нивото на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). При педиатрични пациенти препоръчителният таргетен диапазон за нивото на хемоглобина е между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Трябва да се избягва поддържането на постоянно ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивото на хемоглобина се повишава с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или ако стойностите на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), намалете дозата на епоетин алфа с 25 %. Ако нивото на хемоглобина надхвърли 13 g/dl (8,1 mmol/l), преустановете терапията, докато спадне под 12 g/dl (7,5 mmol/l) и тогава започнете отново лечението с епоетин алфа с доза 25 % по-ниска от предходната доза.

Пациентите трябва да бъдат следени внимателно с цел да се осигури използването на най-ниската одобрена доза епоетин алфа, която осигурява адекватен контрол на анемията и на симптомите на анемия.

Стойностите на желязото трябва да бъдат изследвани преди и по време на лечението и ако е необходимо, да се добави желязо. Други причини за анемия, като дефицит на витамин В<sub>12</sub> или фолиева киселина, трябва да бъдат изключени преди началото на терапията с епоетин алфа. Липсата на повлияване при лечение с епоетин алфа може да се дължи на дефицит на желязо, фолат или витамин В<sub>12</sub>; алуминиева интоксикация; интеркурентни инфекции; възпалителни или травматични епизоди; окултно кървене; хемолиза и костно-мозъчна фиброза от всякакъв произход.

#### *Възрастни пациенти на хемодиализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

##### Коригираща фаза:

50 IU/kg 3 пъти седмично, приложени интравенозно. Когато е необходимо адаптиране на дозата, това трябва да се прави през интервали най-малко от 4 седмици. Всяка стъпка на увеличаване или намаляване на дозата трябва да бъде от 25 IU/kg 3 пъти седмично.

##### Поддържаща фаза:

Дозировката се адаптира, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l).

Препоръчаната обща седмична доза е между 75 и 300 IU/kg, приложени интравенозно. Наличните клинични данни показват, че при пациенти с много ниско изходно ниво на хемоглобин (< 6 g/dl или < 3,75 mmol/l) може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти с не толкова тежка анемия в началото (Hb > 8 g/dl или > 5 mmol/l).

*Педиатрични пациенти на хемодиализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

50 IU/kg 3 пъти седмично интравенозно. Когато е необходимо адаптиране на дозата, това трябва да става постепенно със стъпка от 25 IU/kg 3 пъти седмично през интервали най-малко от 4 седмици до постигане на желаната цел.

Поддържаща фаза:

Дозировката се адаптира, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Обикновено деца под 30 kg изискват по-високи поддържащи дози отколкото деца над 30 kg и възрастни.

В клинични проучвания след 6 месечно лечение са наблюдавани следните поддържащи дози:

Тегло (kg)	Доза (IU/kg, 3 пъти седмично)	
	Медиана	Обичайна поддържаща доза
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Наличните клинични данни показват, че при педиатрични пациенти с много ниско изходно ниво на хемоглобин (< 6,8 g/dl или < 4,25 mmol/l) може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти с по-висок изходен хемоглобин (> 6,8 g/dl или > 4,25 mmol/l).

*Възрастни пациенти на перитонеална диализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

Начална доза от 50 IU/kg 2 пъти седмично, приложени интравенозно.

Поддържаща фаза:

Адаптиране на дозировката, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Поддържаща доза между 25 и 50 IU/kg 2 пъти седмично в две инжекции с равни дози.

*Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

Начална доза от 50 IU/kg 3 пъти седмично приложени интравенозно, последвана при необходимост от увеличаване на дозировката с 25 IU/kg (3 пъти седмично), докато се постигне желаната концентрация на хемоглобина (това се извършва постепенно на интервали от поне 4 седмици).

Поддържаща фаза:

Трябва да се направи подходящо адаптиране на дозата, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Удължаването на дозовите интервали може да наложи повишаване на дозата.

Максималната дозировка не трябва да надвишава 150 IU/kg 3 пъти седмично.

Пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия:

Епоетин алфа трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (т.е. концентрация на хемоглобин  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването; необходима е лекарска оценка на клиничния ход на всеки отделен пациент.

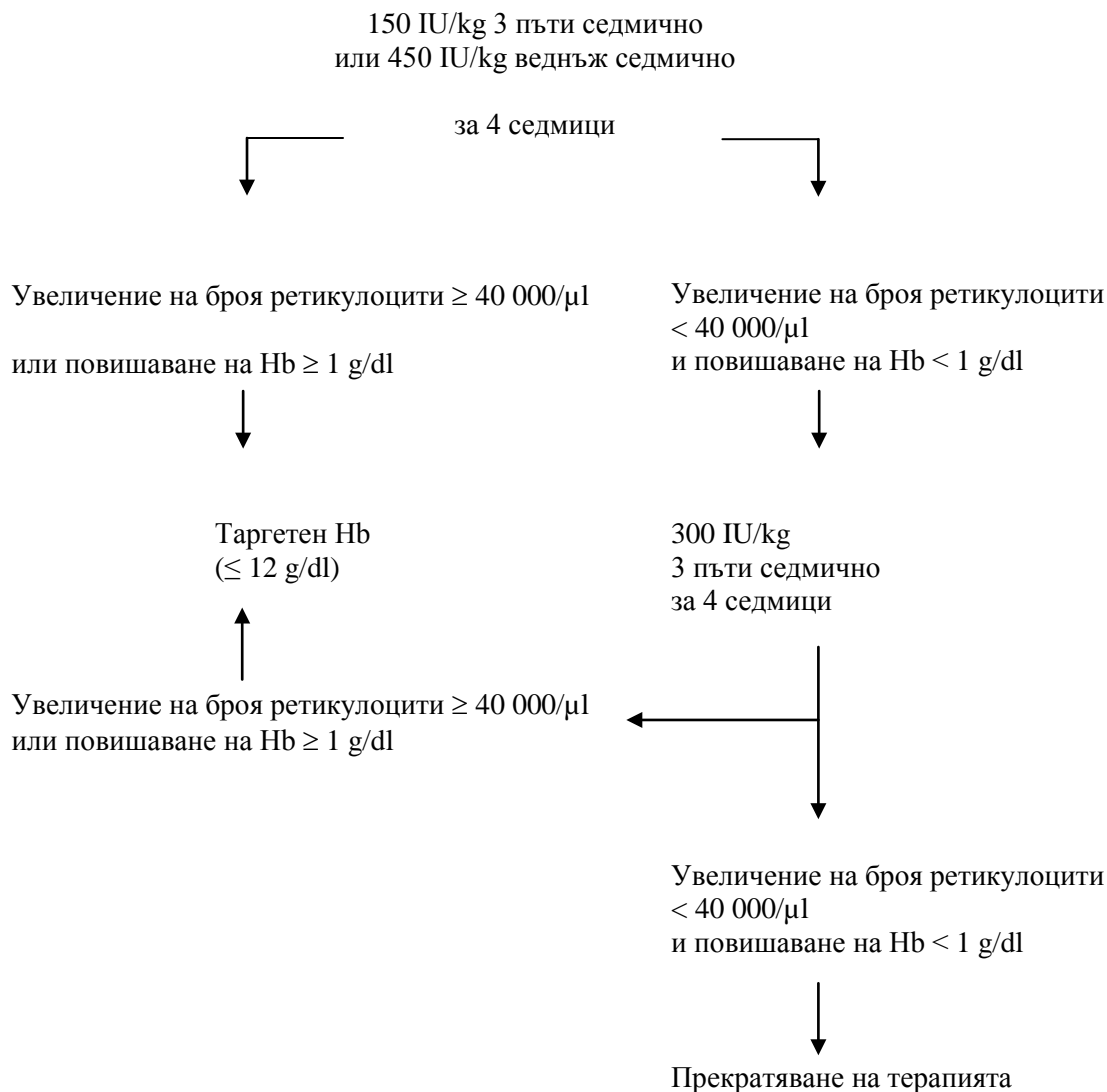
Поради интраиндивидуалната вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетният диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържането на постоянно ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l); препоръките за подходящи дозови корекции при стойности на хемоглобина, които надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l) са описани по-долу.

Лечението с епоетин алфа трябва да се продължи до един месец след приключване на химиотерапията.

Началната доза е 150 IU/kg приложена подкожно 3 пъти седмично. Алтернативно, епоетин алфа може да се прилага подкожно веднъж седмично с начална доза 450 IU/kg.

- Ако след четириседмично лечение хемоглобинът се е повишил поне с 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят на ретикулоцитите се е увеличил  $\geq 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, дозата трябва да остане 150 IU/kg 3 пъти седмично или 450 IU/kg веднъж седмично.
- Ако нивото на хемоглобина се е повишило с  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) и броят на ретикулоцитите се е увеличил  $< 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, дозата трябва да се увеличи до 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако след допълнително четириседмично лечение с 300 IU/kg 3 пъти седмично нивото на хемоглобина се е повишило с  $\geq 1$  g/dl ( $\geq 0,62$  mmol/l) или броят на ретикулоцитите се е увеличил  $\geq 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l, дозата трябва да остане 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако хемоглобинът се е повишил  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) и броят на ретикулоцитите се е увеличил с  $< 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, малко вероятно е да се получи повлияване от терапията с епоетин алфа и лечението трябва да бъде преустановено.

Препоръчаната схема на приложение е представен на следната диаграма:



Пациентите трябва да бъдат следени внимателно с цел да се осигури използването на най-ниската одобрена доза епоетин алфа, която осигурява адекватен контрол на симптомите на анемия.

Адаптиране на дозата с цел поддържане на концентрация на хемоглобина между 10 g/dl-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l):

Ако нивото на хемоглобина се повишава с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или ако стойностите на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), намалете дозата на епоетин алфа с около 25 до 50 %. Ако нивото на хемоглобина надхвърли 13 g/dl (8,1 mmol/l) преустановете терапията, докато спадне под 12 g/dl (7,5 mmol/l) и тогава започнете отново лечението с епоетин алфа с доза 25 % по-ниска от предходната.

Възрастни хирургични пациенти в програма за предварително депониране на автоложна кръв:

Vincrist трябва да се прилага интравенозно.

В периода на депониране на кръвта Vincrist трябва да се прилага след приключване на процедурата по депонирането на кръвта.

Пациентите с умерена анемия (хематокрит 33-39 %), изискващи депониране на ≥ 4 единици кръв, трябва да бъдат лекувани с Vincrist в доза 600 IU/kg телесна маса 2 пъти седмично в продължение на 3 седмици преди операцията. С прилагането на тази схема е било възможно да се изтеглят ≥ 4 единици кръв от 81 % от лекуваните с епоетин алфа пациенти в сравнение с

37 % от лекуваните с плацебо пациенти. Терапията с епоетин алфа е намалила риска за експозиция на хомоложна кръв с 50 % в сравнение с пациенти, които не получават епоетин алфа.

Всички пациенти на лечение с Vinocrit трябва да получават адекватни добавки, съдържащи желязо (напр. 200 mg перорално дневно двувалентно желязо) по време на курса на лечение. Приемът на желязо трябва да започне възможно най-рано, дори няколко седмици преди началото на депонирането на автоложна кръв, за да се достигне задоволителен железен запас преди началото на лечението с Vinocrit.

#### Възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция:

Трябва да се прилага подкожно.

Препоръчваният дозов режим е 600 IU/kg епоетин алфа, ежеседмично за три седмици (дни 21-ви, 14-ти и 7-ми) преди операцията и в деня на операцията (ден 0). Когато се налага да се съкрати времето преди операцията на по-малко от три седмици трябва да се приложат 300 IU/kg дневно епоетин алфа за 10 последователни дни преди операцията, в деня на операцията и 4 дни непосредствено след нея. Ако при провеждане на хематологични изследвания в предоперативния период хемоглобинът достигне ниво от 15 g/dl (9,38 mmol/l) или по-високо, приложението на епоетин алфа трябва да се прекрати и да не се прилагат следващи дози.

Трябва да се потвърди, че при започване на лечението пациентите нямат железен дефицит.

Всички пациенти, лекувани с епоетин алфа трябва да получават достатъчно добавки, съдържащи желязо (напр. 200 mg перорално дневно двувалентно желязо) по време на курса на лечение с епоетин алфа. Ако е възможно, приемът на желязо трябва да започне преди началото на лечението с епоетин алфа, за да се достигне задоволителен железен запас.

#### Начин на приложение

Както при всеки друг инжекционен продукт, проверете разтвора за наличие на видими частици и за промяна в цвета. Vinocrit е стерилен, но е продукт, който не съдържа консерванти и е само за еднократна употреба. Прилагайте необходимото количество.

Да не се прилага чрез интравенозна инфузия или смесен с други лекарствени продукти (моля, вижте точка 6.6 за допълнителна информация).

*Интравенозна инжекция:* за най-малко една до пет минути, в зависимост от общата доза. При пациенти на хемодиализа може да се приложи болус инжекция по време на диализната процедура чрез подходящ венозен вход в диализната линия. По друг начин инжекцията може да бъде приложена в края на диализата чрез канюлиране на фистулата, последвано от прилагане на 10 ml изотоничен физиологичен разтвор за промиване на системата и за осигуряване на пълно навлизане на продукта в кръвообращението.

При пациенти, които реагират на лечението с грипиподобни симптоми за предпочитане е по-бавно инжектиране.

*Подкожна инжекция:* максималния обем от 1 ml в едно място на инжектиране обикновено не трябва да се надвишава. При по-големи обеми, трябва да се избира повече от едно място на инжектиране.

Инжекциите се прилагат в областта на крайниците или предната коремна стена.

В случаите, когато лекарят прецени, че пациентът или грижещият се за него могат безопасно и ефективно да прилагат Vinocrit подкожно, трябва да се дадат инструкции за точната доза и приложението.

“Инструкции за самоинжектиране на Vinocrit” е поместена в края на листовката.

### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка б.1.
- Пациенти, които развиват придобита (чиста) аплазия на еритроцитите вследствие на лечение с някакъв еритропоетин не трябва да получават Vinocrit или друг еритропоетин (вж. точка 4.4 - Аплазия на еритроцитите).
- Неконтролирана хипертония.
- Хирургични пациенти, които по някаква причина не могат да получат подходяща антитромботична профилактика.
- Всички противопоказания, свързани с програмата за депониране на автоложна кръв, трябва да бъдат отчитани при пациенти, на които се прилага епоетин алфа.

Употребата на епоетин алфа при пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция и не участващи в програма за предварително вземане на автоложна кръв, е противопоказана при пациенти с тежка коронарна, периферна артериална, каротидна или церебро-васкуларна болест, включително пациенти със скорошен миокарден инфаркт или церебро-васкуларен инцидент.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Общи

При всички пациенти, получаващи епоетин алфа, кръвното налягане трябва внимателно да се проследява и контролира, ако е необходимо. Епоетин алфа трябва да се прилага с повишено внимание при наличие на нелекувана, недостатъчно лекувана или лошо контролирана хипертония. Възможно е да се наложи добавяне или подобряване на антихипертензивното лечение. Ако кръвното налягане не може да се контролира, лечението с епоетин алфа трябва да се прекрати.

Епоетин алфа трябва също да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия и хронична чернодробна недостатъчност.

На пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и ракови болни, които се лекуват с епоетин алфа, трябва редовно да се изследва хемоглобинът до постигане на стабилно ниво и периодично след това.

Нивата на хемоглобина трябва да се проследяват внимателно при всички пациенти поради потенциално повишения риск за тромбоемболични инциденти и за фатален изход, ако се лекуват пациенти с нива на хемоглобина над таргетните за дадено показание.

Възможно е умерено доза-зависимо покачване на броя на тромбоцитите в рамките на нормалните граници по време на лечението с епоетин алфа, което намалява по време на курса при продължителна терапия. В допълнение към това има съобщения за тромбоцитемия над нормалните граници. Препоръчва се броят на тромбоцитите да бъде редовно проследяван през първите 8 седмици от лечението.

Всички други причини за анемия (железен дефицит, хемолиза, загуба на кръв, дефицит на витамин В<sub>12</sub> или фолиева киселина) трябва да се вземат предвид и да се лекуват преди започване на терапията с епоетин алфа. В повечето случаи серумното ниво на феритин спада едновременно с повишаване на концентрацията в клетките. За да се осигури оптимално повлияване от лечението с епоетин алфа, трябва да се осигурят достатъчни железни запаси:

- добавки, съдържащи желязо, напр. 200-300 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно перорално (100-200 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно за педиатрични пациенти) се препоръчват при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, чийто ниво на феритин в серума е под 100 ng/ml;



- заместване с перорален прием на желязо 200-300 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно се препоръчва при всички онкологично болни пациенти със сатурация на трансферин под 20 %.

Всички тези допълнителни фактори за анемия трябва също внимателно да се обмислят преди да се предприеме увеличаване на дозата на епоетин алфа при онкологично болни пациенти.

Много рядко е наблюдавано развитие или обостряне на порфирия при пациенти, лекувани с епоетин алфа. Епоетин алфа трябва да се използва внимателно при пациенти с порфирия.

С цел да се подобри възможността за проследяване на стимулиращите еритропоезата средства (erythropoiesis stimulating agents – ESAs) името на приложеното стимулиращо еритропоезата средство трябва ясно да бъде записано (или указано) в картоната на пациента.

Пациентите трябва да преминават от едно ESA на друго под подходящо наблюдение.

#### Придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (ПАЕ)

Има съобщения за антияло-медирана ПАЕ след лечение с подкожно приложение на еритропоетин в продължение на месеци до години основно при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Съобщава се и за случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно се използват и епоетини. Vinocrit не е одобрен за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

При пациенти, развили внезапна липса на ефикасност, определена като намаляване на хемоглобина (1 до 2 g/dl или 0,62 до 1,25 mmol/l месечно) с увеличена нужда от кръвопреливане, трябва да се проследи броят на ретикулоцитите и да се проверят типичните причини за липса на отговор (напр. дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В<sub>12</sub>, алуминиева интоксикация, инфекция или възпаление, загуба на кръв и хемолиза).

При парадоксално спадане на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити се налага незабавно прекратяване на лечението с Vinocrit и провеждане на изследвания за търсене на антиеритропоетин антитела. За диагностиране на ПАЕ също така трябва да се има предвид изследване на костен мозък.

Не трябва да се започва терапия с други ESA поради риска от кръстосана реакция.

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните по отношение на имуногенната активност при подкожно приложение на Vinocrit при пациенти с риск за развитие на антияло-медирана ПАЕ, т.е. пациенти с бъбречна анемия, са недостатъчни. По тази причина при пациенти с бъбречна анемия лекарственият продукт трябва да се прилага интравенозно.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност степента на повишаване на хемоглобина трябва да е приблизително 1 g/dl (0,62 mmol/l) на месец и не трябва да надвишава 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец, с цел да се минимизира рискът за засилване на хипертонията.

#### Концентрация на хемоглобин

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, както се препоръчва в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови събития, включително инсулт, при прилагане на ESA за постигане на ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични проучвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивата, необходими за постигане на контрол върху симптомите на анемията и с цел избягване на трансфузия на кръв.

Някои пациенти с по-удължени дозови интервали (по-големи от веднъж седмично) на епоетин алфа може да не поддържат достатъчни нива на хемоглобина (вж. точка 5.1) и да имат нужда от повишаване на дозата на епоетин алфа. Нивата на хемоглобина трябва да бъдат редовно проследявани.

При пациенти на хемодиализа са се развили шънтови тромбози, особено при тези, които имат склонност към хипотония или чиито артериовенозни фистули имат усложнения (напр. стенози, аневризми и т.н.). При тези пациенти се препоръчва ранно ревизиране на шънта и антитромботичната профилактика чрез прилагане напр. на ацетилсалицилова киселина.

При отделни случаи е наблюдавана хиперкалиемия, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност трябва да се проследяват електролитите в серума. Ако се установят повишени или покачващи се нива на серумния калий, в допълнение към подходящо лечение на хиперкалиемията, трябва да се обмисли прекратяване на приложението на епоетин алфа, докато бъде коригирано серумното ниво на калия.

По време на хемодиализа често се налага увеличаване дозата на хепарина при терапия с епоетин алфа, тъй като се повишава концентрацията в клетките. Ако хепаринизацията не е оптимална е възможно запушване в диализната система.

Въз основа на наличната досега информация, коригирането на анемията с епоетин алфа при възрастни пациенти, които още не са подложени на диализа не увеличава степента на прогресия на бъбречната недостатъчност.

#### Лечение на пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия

Еритропоетините са растежни фактори, които основно стимулират образуването на еритроцити. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува становище, че епоетините могат да стимулират растежа на тумори. При няколко контролирани проучвания епоетините не са довели до повишение на общата преживяемост или до намаление на риска от прогресия на тумора при пациенти с анемия, дължаща се на раково заболяване.

При контролирани клинични проучвания приложението на епоетин алфа и ESA са довели до:

- понижаване на локорегионалния контрол при пациенти с напреднала неоплазма в областта на главата и шията, подложени на лъчелечение, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин по-високо от 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- скъсяване на общата преживяемост и повишаване на смъртността поради прогресия на заболяването към четвъртия месец при пациенти с метастатичен карцином на гърдата, подложени на химиотерапия, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишаване на риска за смърт, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l), при пациенти с активна неоплазма, които не са подложени нито на химио-, нито на лъчетерапия. ESAs не са показани за употреба при тази популация пациенти.

С оглед на изложеното по-горе, при някои клинични ситуации кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение на анемията при пациенти с карцином. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да е базирано на оценка на съотношението полза/риск, в която да участва и самият пациент, като трябва да се отчита конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий; тежестта на анемията; очакваната преживяемост; средата, в която се осъществява лечението на пациента; предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При онкологични пациенти, подложени на химиотерапия, когато се преценява дали лечението с епоетин алфа е подходящо, трябва да се отчита 2- до 3-седмичното закъснение между прилагането на епоетин алфа и появата на стимулираните с еритропоетина еритроцити (пациенти с риск за хемотрансфузия).

Наблюдавана е повишена честота на съдови тромботични събития (СТС) при онкологично болни, които получават стимулиращи еритропоезата средства (вж. точка 4.8). Този риск трябва внимателно да бъде преценен в сравнение с очакваната полза от лечението (с епоетин алфа), особено при раково болни с повишен риск за съдови тромботични събития като напр. затлъстяване и пациенти с анамнеза за СТС в миналото (напр. тромбоза на дълбоките вени или белодробна емболия). Едно изследователско проучване (проучването BEST) при жени с метастатичен рак на гърдата е било планирано с цел да определи дали прилагането на епоетин алфа и след корекция на анемията би могло да доведе до по-добри резултати от лечението. При това проучване честотата на фатални тромбоемболични събития е била по-висока при пациентите, получаващи епоетин алфа в сравнение с пациентите, които са получавали плацебо (вж. точка 5.1).

#### Хирургични пациенти в програма за депониране на автоложна кръв

Трябва да се спазват всички специални предупреждения и предпазни мерки, отнасящи се до програмите за депониране на автоложна кръв и особено тези за рутинно заместване на обем.

#### Пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции

При пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции, причините за анемията трябва се установят и лекуват по възможност преди началото на лечението с епоетин алфа. Тромботичните събития могат да представляват риск за тази популация и тази възможност трябва да се прецени внимателно на фона на очакваната полза от лечението при тази група пациенти.

Пациентите, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции трябва да получават адекватна анти тромботична профилактика, понеже могат да се развият тромботични и съдови събития при хирургични пациенти, особено при тези с подлежащо сърдечно-съдово заболяване. В допълнение към това, трябва да се вземат специални предпазни мерки при пациенти с предразположение за развитие на тромбоза на дълбоките вени (DVT). Допълнително при пациенти с изходен хемоглобин  $> 13 \text{ g/dl}$  ( $8,1 \text{ mmol/l}$ ) не може да се изключи възможността лечението с епоетин алфа да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития. По тази причина той не трябва да се използва при пациенти с изходен хемоглобин  $> 13 \text{ g/dl}$  ( $8,1 \text{ mmol/l}$ ).

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от  $1 \text{ mmol}$  ( $23 \text{ mg}$ ) на предварително напълнена спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Няма данни, показващи, че лечението с епоетин алфа променя метаболизма на други лекарствени продукти.

Има потенциал за взаимодействие с циклоспорин, тъй като той се свързва с еритроцитите. Ако епоетин алфа се прилага едновременно с циклоспорин, нивото в кръвта на циклоспорин трябва да се проследява и дозата на циклоспорин да се коригира при повишение на хематокрита.

Няма данни за взаимодействие между епоетин алфа и гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) или гранулоцит-макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) по отношение на хематологичната диференциация или пролиферация на проби от туморна биопсия *in vitro*.

## Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на епоетин алфа при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Следователно:

- При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност Vinocit трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск за плода.
- Не се препоръчва употребата на епоетин алфа при бременни хирургични пациентки, които участват в програма за депониране на автоложна кръв.

#### Кърмене

Не е известно дали епоетин алфа се екскретира в кърмата.

Епоетин алфа трябва да се използва с повишено внимание при кърмачки. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/прекъсне кърменето или да се продължи/прекъсне терапията с епоетин алфа, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с епоетин алфа за жената.

Не се препоръчва употребата на епоетин алфа при кърмещи хирургични пациентки, които участват в програма за депониране на автоложна кръв.

#### Фертилитет

Липсват данни относно фертилитета.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Vinocit не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

При онкологично болни и при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност най-честата нежелана реакция по време на лечението с епоетин алфа е доза-зависимото повишаване на кръвното налягане или влошаването на съществуващата хипертония. Трябва да се проследява кръвното налягане, особено в началото на лечението (вж. точка 4.4). Други чести нежелани реакции, които са били наблюдавани при клиничните проучвания с епоетин алфа, са тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия, гърчове, диария, гадене, главоболие, грипоподобно заболяване, пирексия, обрив и повръщане. Грипоподобното заболяване, включващо главоболие, артралгия, миалгия и пирексия, може да се прояви особено в началото на лечението. Честотата може да варира в зависимост от показанието (вж. таблицата по-долу).

В проучвания с удължени дозови интервали при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са неподложени на диализа, има съобщения за конгестия на дихателните пътища, включваща случаи на конгестия на горните дихателни пътища, назална конгестия и назофарингит.

Сериозните нежелани лекарствени реакции включват венозна и артериална тромбоза и емболия (вкл. някои с фатален изход), като тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия,

артериална тромбоза (вкл. миокарден инфаркт и миокардна исхемия), тромбоза на ретината и тромбоза на шънтове (вкл. диализната апаратура). Допълнително при клиничните проучвания с епоетин алфа има съобщения за мозъчносъдови инциденти (вкл. мозъчен инсулт и мозъчен кръвоизлив) и транзиторни исхемични атаки.

Има съобщения за аневризми.

Има съобщения за реакции на свръхчувствителност, вкл. случаи на обрив, уртикария, анафилактични реакции и ангионевротичен оток.

Също така по време на лечение с епоетин алфа са се развили хипертонични кризи с енцефалопатия и гърчове, които са наложили незабавна лекарска помощ и интензивно лечение при пациенти, които преди това са били с нормално кръвно налягане. Особено внимание трябва да се обръща на внезапно настъпило остро мигренозно главоболие като възможен предупредителен сигнал.

Има много редки съобщения за антитяло-медирана чиста аплазия на еритроцитите (при < 1/10 000 случая на пациентогодини) след лечение с продължителност месеци до години с еритропоетин алфа (вж. точка 4.4).

Общият профил на безопасността на епоетин алфа е оценен при 142 индивиди с хронична бъбречна недостатъчност и при 765 индивиди с онкологично заболяване, които са участвали в плацебо контролирани, двойно-слепи клинични проучвания по регистър. Нежеланите лекарствени реакции, които са били съобщени при  $\geq 0,2$  % от лекуваните с епоетин алфа пациенти при тези проучвания, при допълнителни клинични проучвания и при постмаркетинговия опит, са изброени по-долу по системно-органи класове и по честота.

#### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Честотите се дефинират като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до < 1/10); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до < 1/100); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана лекарствена реакция</b>
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	Нечести	Тромбоцитемия (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Еритропоетин антитяло-медирана чиста аплазия на еритроцитите <sup>1</sup> Тромбоцитемия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Нарушения на имунната система</b>	С неизвестна честота	Анафилактична реакция Свръхчувствителност

<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана лекарствена реакция</b>
<b>Нарушения на нервната система</b>	Много чести	Главоболие (онкологично болни)
	Чести	Гърчове (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Главоболие (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Нечести	Инсулт Мозъчен кръвоизлив <sup>2</sup> Гърчове (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Мозъчносъдов инцидент <sup>2</sup> Хипертонична енцефалопатия Транзиторни исхемични атаки
<b>Нарушения на очите</b>	С неизвестна честота	Тромбоза на ретината
<b>Сърдечни нарушения</b>	С неизвестна честота	Миокарден инфаркт
<b>Съдови нарушения</b>	Чести	Тромбоза на дълбоките вени <sup>2</sup> (онкологично болни) Хипертония
	С неизвестна честота	Тромбоза на дълбоките вени <sup>2</sup> (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Артериална тромбоза Хипертонична криза
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	Чести	Белодробна емболия <sup>2</sup> (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Белодробна емболия <sup>2</sup> (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Много чести	Гадене
	Чести	Диария (онкологично болни) Повръщане
	Нечести	Диария (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Чести	Обрив
	С неизвестна честота	Ангионевротичен оток Уртикария
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	Много чести	Артралгия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Чести	Артралгия (онкологично болни)
	Нечести	Миалгия (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Миалгия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Вродени, фамилни и генетични нарушения</b>	С неизвестна честота	Порфирия

Системо-органични класове	Честота	Нежелана лекарствена реакция
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Много често	Пирексия (онкологично болни) Грипоподобно заболяване (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Често	Грипоподобно заболяване (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Липса на ефект от веществото Периферни отоци Пирексия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Реакции на мястото на инжектиране
<b>Изследвания</b>	С неизвестна честота	Положителни анти-еритропоетинови антитела <sup>1</sup>
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	Често	Шънтови тромбози, вкл. диализната апаратура (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)

<sup>1</sup> От клиничните проучвания не може да бъде направена оценка за честотата

<sup>2</sup> Включително случаи с фатален изход.

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l) могат да са свързани с повишен риск от сърдечно-съдови инциденти, вкл. смърт (вж. точка 4.4).

При пациенти на хемодиализа са се развили шънтови тромбози, особено при тези, които имат склонност към хипотония или чиито артериовенозни фистули имат усложнения (напр. стенози, аневризми и т.н.) (вж. точка 4.4).

##### Онкологично болни

Съобщава се за повишена честота на тромбоемболичните събития при онкологично болни, на които се прилагат ESA, включително еритропоетин алфа (вж. точка 4.4).

##### Хирургични пациенти

При пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция, с изходно ниво на хемоглобина от 10 до 13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), честотата на тромботичните/васкуларните събития (повечето от които са били тромбоза на дълбоките вени) в общата популация пациенти при клинични изпитвания е била сходна в групите, получаващи различни дози епоетин алфа и групата с плацебо, въпреки че клиничният опит е ограничен.

Освен това, при пациенти с изходно ниво на хемоглобин > 13 g/dl (8,1 mmol/l) не може да се изключи вероятността лечението с епоетин алфа да бъде свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/васкуларни събития.

##### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## 4.9 Предозиране

Терапевтичните граници на епоетин алфа са много широки. Предозирането на епоетин алфа може да предизвика ефекти, които са продължение на фармакологичните ефекти на хормона. Ако се установи прекомерно високо ниво на хемоглобина или на хематокрита, може да се извърши флеботомия. Трябва да се осигури допълнително поддържащо лечение според нуждите.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антианемични препарати, АТС код: B03XA01

Vinocrit е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

#### Механизъм на действие

Еритропоетинът е гликопротеин, който стимулира образуването на еритроцити от прекурсори, намиращи се в стволовите клетки в качеството си на стимулиращ митозата фактор и диференциращ хормон.

Апаратната молекулна маса на еритропоетина е 32 000 до 40 000 далтона. Протеиновата фракция на молекулата е около 58 % и се състои от 165 аминокиселини. Четирите въглехидратни вериги са свързани с протеина чрез три N-гликозидни връзки и една O-гликозидна връзка. Епоетин алфа, получен чрез генна технология е гликозилиран и идентичен по своя аминокиселинен и въглехидратен състав с ендогенния човешки еритропоетин, изолиран от урината на пациенти с анемия.

Vinocrit има най-високата възможна чистота според съвременните възможности. По-точно не се установяват остатъци от клетъчната линия, използвана за производството му, при концентрации на активната съставка, които се прилагат при хора.

#### Фармакодинамични ефекти

Биологичната ефикасност на епоетин алфа е доказана при различни животински модели *in vivo* (нормални плъхове и плъхове с анемия, полицитемични мишки). След прилагане на епоетин алфа, се увеличават броят на еритроцитите, стойностите на Hb и броят на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на <sup>59</sup>Fe.

При *in vitro* изследване (клетъчна култура от далак на мишка) след инкубиране с епоетин алфа, се наблюдава повишаване на <sup>3</sup>H-тимидиновата инкорпорация в еритроидни ядра на клетките от далак.

#### Клинична ефикасност и безопасност

С помощта на клетъчни култури от човешки костно-мозъчни клетки може да се докаже, че епоетин алфа стимулира еритропоезата специфично и не повлиява левкопоезата. Не е установено цитотоксично действие на епоетин алфа върху костно-мозъчните клетки.

721 онкологични пациенти на не-платинова химиотерапия са били включени в три плацебо контролирани проучвания, като 389 пациенти са с хематологични малигнени процеси (221 с мултиплен миелом, 144 с нехочкинов лимфом и 24 с други хематологични малигнени процеси)



и 332 пациенти със солидни тумори (172 на гърдата, 64 гинекологични, 23 на белия дроб, 22 на простатната жлеза, 21 стомашно-чревни и 30 с други видове тумори). В две големи отворени клинични проучвания са били включени 2 697 онкологично болни пациенти на не-платинова химиотерапия, от които 1 895 със солидни тумори (683 на гърдата, 260 на белия дроб, 174 гинекологични, 300 стомашно-чревни и 478 с други видове тумори) и 802 пациенти с хематологични малигнени процеси.

В проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, проведено при 375 пациенти с анемия с различни немиелоидни малигнени процеси, получаващи не-платинова химиотерапия е наблюдавано значимо намаление на свързаните с анемията последствия (напр. умора, намалена енергия и намалена активност), измерени чрез следните инструменти и скали: Функционална оценка на лечението на анемията при онкологично болни пациенти (Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An)) обща скала, FACT-An скала за уморяемост и Онкологична линейна аналогова скала (Cancer Linear Analogue Scale (CLAS)). Две други по-малки, рандомизирани, плацебо контролирани проучвания не успяват да покажат значимо подобряване на параметрите за качеството на живот, съответно, по EORTC-QLQ-C30 скалата или CLAS скалата.

Еритропоетинът е растежен фактор, който основно стимулира образуването на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани при пет големи контролирани проучвания, обхващащи общо 2 833 пациенти, от които четири са двойно-слепи плацебо контролирани и едно – отворено проучване. В проучванията са включени или пациенти, лекувани с химиотерапия (две проучвания), или са използвани популации пациенти, при които не са показани стимулиращи еритропоеза средства: анемия при пациенти с ракови заболявания, които не са на лечение с химиотерапия и пациенти с неоплазми в областта на главата и шията, подложени на лъчелечение. Таргетното ниво на хемоглобина при две от проучванията е  $> 13 \text{ g/dl}$  ( $8,1 \text{ mmol/l}$ ); при останалите три проучвания -  $12-14 \text{ g/dl}$  ( $7,5-8,7 \text{ mmol/l}$ ). При отвореното проучване не е установена разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролите. При четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват стабилна, необяснена, статистически значима свръх смъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани ракови заболявания, които получават човешки еритропоетин в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост при проучванията не може да бъде обяснен задоволително с разликите в честотата на тромбоза и свързаните усложнения между пациентите, получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, и тези от контролната група.

Извършен е също така анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 онкологично болни (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без лечение), които са били включени в 53 контролирани клинични проучвания с няколко различни еритропоеза. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава оценка на коефициента на риск 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00, 1,12; 53 проучвания и 13933 пациенти), а при онкологично болните, които получават химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите също така показват и значимо повишен относителен риск за тромбоемболични събития при онкологично болните, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа и имат диабет тип 2, и ниво на хемоглобина  $\leq 11 \text{ g/dl}$ , пациентите са получили или лечение с дарбепоедин алфа за достигане на таргетно ниво на хемоглобина  $13 \text{ g/dl}$ , или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не е постигнало основната цел да демонстрира намаляване на риска от смъртност независимо от причината, сърдечно-съдова заболяемост или терминална бъбречна недостатъчност. Анализ на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95 % CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92

(1,38, 2,68), конгестивна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация поради миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), терминална бъбречна недостатъчност 1,02 (0,87, 1,18).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Бионаличността на епоетин алфа за подкожно приложение е значително по-ниска от тази на интравенозния лекарствен продукт: приблизително 20 %.

### Елиминиране

#### Интравенозно приложение

Измервания на епоетин алфа след многократно интравенозно приложение показват полуживот от приблизително 4 часа при здрави доброволци и до известна степен по-удължен полуживот при пациенти с бъбречна недостатъчност - около 5 часа. При деца е съобщен полуживот от около 6 часа.

#### Подкожно приложение

След подкожно инжектиране серумното ниво на епоетин алфа е много по-ниско от нивото, достигнато след интравенозно инжектиране. То се повишава бавно и достига пик между 12 и 18 часа след прилагане на дозата. Пикът е винаги значително по-нисък от този достигнат след интравенозно приложение (приблизително 1/20 от стойността).

Не е наблюдавано кумулиране: нивото остава същото, независимо дали се определя 24 часа след първата инжекция или 24 часа след последната инжекция.

Полуживотът при подкожно приложение е трудно да се оцени и се определя на около 24 часа.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

При някои предклинични токсикологични проучвания върху кучета и плъхове, но не и върху маймуни, приложението на епоетин алфа е свързано със субклинична костно-мозъчна фиброза (костно-мозъчната фиброза е познато усложнение при хронична бъбречна недостатъчност при хора и може да бъде свързано с вторичен хиперпаратиреоидизъм или с неизвестни фактори. Честотата на костно-мозъчна фиброза не се е повишила при проучване при пациенти на хемодиализа, които са лекувани с епоетин алфа в продължение на 3 години, в сравнение със съответстваща контролна група пациенти на хемодиализа, които не са лекувани с епоетин алфа).

При проучвания върху животни епоетин алфа показва намаляване на телесното тегло на фетуса, забавяне на процеса на осификация и повишаване на феталната смъртност, когато е прилаган седмично в дози, приблизително 20 пъти над препоръчаната седмична доза при хора. Тези изменения се обясняват като вторични вследствие намаляване на телесното тегло на майките.

Епоетин алфа не показва никакви изменения в бактериална клетъчна култура и в клетъчна култура от бозайници при изследвания за мутагенност и при *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

Не са провеждани дългосрочни изпитвания за канцерогенност. В литературата съществуват противоречиви съобщения относно това, дали еритропоетините могат да имат някаква значителна роля в туморната пролиферация. Тези съобщения се основават на *in vitro* находки от проби от човешки тумор, но не е сигурно дали имат някакво значение в клинична ситуация.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат  
Динатриев фосфат дихидрат  
Натриев хлорид  
Глицин  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции  
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)  
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

При амбулаторна употреба пациентът може да извади Vinocrit от хладилника и да го съхранява при температура под 25°C за еднократен период до 3 дни.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,5 ml разтвор в предварително напълнени спринцовки (стъкло тип I), със или без предпазител за иглата, с бутало (гума с тефлоново покритие), запечатани в блистер.

Опаковки от 1 или 6 спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Vinocrit не трябва да се използва и трябва да се изхвърли

- ако течността е оцветена или в нея се виждат плуващи частици.
- ако е нарушена целостта на опаковката.
- ако знаете или подозирате, че случайно е бил замразен или
- ако хладилникът е бил неизправен.

Предварително напълнените спринцовки са готови за употреба (вж. точка 4.2). Предварително напълнената спринцовка не трябва да се разклаца. Върху спринцовките има изпъкнало релефно градуиране с цел да може да се използва част от количеството, ако се наложи. Всеки пръстен от градуирането отговаря на обем от 0,1 ml. Продуктът е само за еднократна употреба. От всяка спринцовка вземайте само по една доза Vinocrit, като изхвърляте нежеланото количество разтвор преди инжектиране.

#### Използване на предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Предпазителят покрива иглата след инжектирането, за да се избегнат наранявания от убождане. Той не влияе на нормалното функциониране на спринцовката. Натискайте буталото бавно и равномерно до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото. Отстранете

спринцовката от пациента, като поддържате натиска върху буталото. Предпазителят ще покрие иглата при отпускането на буталото.

Използване на предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

Приложете дозата според стандартния протокол.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Австрия

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/410/001  
EU/1/07/410/002  
EU/1/07/410/027  
EU/1/07/410/028

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 28 август 2007  
Дата на последно подновяване: 18 юни 2012

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Vinocrit 2 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки ml от разтвора съдържа 2 000 IU епоетин алфа (epoetin alfa)\*, еквивалентни на 16,8 микрограма на ml

1 предварително напълнена спринцовка от 1 ml съдържа 2 000 международни единици (IU), еквивалентни на 16,8 микрограма епоетин алфа. \* Произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от овариални клетки на китайски хамстер. За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (инжекция)  
Бистър, безцветен разтвор

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти:

- Лечение на анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при педиатрични и възрастни пациенти на хемодиализа и възрастни пациенти на перитонеална диализа (вж. точка 4.4).
- Лечение на тежка анемия от бъбречен произход, придружавана от клинични симптоми при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа (вж. точка 4.4).

Лечение на анемия и намаляване на необходимостта от трансфузия при възрастни пациенти на химиотерапия със солидни тумори, малигнен лимфом или мултиплен миелом и с риск от трансфузия, преценен въз основа на общото състояние на пациента (напр. сърдечно-съдов статус, анемия, съществуваща преди започване на химиотерапията).

Vinocrit може да се използва за увеличаване на добива на автоложна кръв от пациенти, включени в програмата за депониране на автоложна кръв. Прилагането му за това показание трябва да е преценено по отношение на съобщенията за риск от тромбоемболични събития. Лечението трябва да се прилага само на пациенти с умерена анемия (хемоглобин (Hb) 10-13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), без железен дефицит), ако няма възможност за депониране на кръв или то е недостатъчно, когато планираната голяма елективна операция изисква голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жени или 5 и повече единици за мъже).

Vinocrit може да се използва за намаляване на необходимостта от преливане на алогенна кръв при възрастни пациенти без железен дефицит преди голяма елективна ортопедична операция при наличие на голям риск от хемотрансфузионни усложнения. Употребата трябва да бъде ограничена предимно при пациенти с умерена анемия (Hb 10-13 g/dl или 6,2-8,1 mmol/l), които не са включени в програма за предварително вземане на автоложна кръв и се очаква умерена кръвозагуба от 900 до 1 800 ml.

Винаги трябва да се прилагат правилата на добра медицинска практика за работа с кръв при периперативни условия.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Vinocrit трябва да бъде започнато под наблюдението на лекари с опит в лечението на пациенти с горепосочените показания.

### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност:

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност лекарственият продукт трябва да се приложи интравенозно (вж. точка 4.4).

Симптомите на анемия и последствията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и съпътстващите заболявания; необходимо е лекарят да оцени индивидуалното клинично протичане и състояние на пациента.

Vinocrit трябва да се прилага за повишаване на нивото на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Трябва да се избягва повишаване на нивото на хемоглобина с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се направят съответни корекции на дозата, както е посочено. Поради интериндивидуална вариабилност, могат да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво на хемоглобина. Вариабилността на хемоглобина трябва да се контролира чрез промяна на дозата, като се има предвид таргетния диапазон за нивото на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). При педиатрични пациенти препоръчителният таргетен диапазон за нивото на хемоглобина е между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Трябва да се избягва поддържането на постоянно ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивото на хемоглобина се повишава с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или ако стойностите на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), намалете дозата на епоетин алфа с 25 %. Ако нивото на хемоглобина надхвърли 13 g/dl (8,1 mmol/l), преустановете терапията, докато спадне под 12 g/dl (7,5 mmol/l) и тогава започнете отново лечението с епоетин алфа с доза 25 % по-ниска от предходната доза.

Пациентите трябва да бъдат следени внимателно с цел да се осигури използването на най-ниската одобрена доза епоетин алфа, която осигурява адекватен контрол на анемията и на симптомите на анемия.

Стойностите на желязото трябва да бъдат изследвани преди и по време на лечението и ако е необходимо, да се добави желязо. Други причини за анемия, като дефицит на витамин В<sub>12</sub> или фолиева киселина, трябва да бъдат изключени преди началото на терапията с епоетин алфа. Липсата на повлияване при лечение с епоетин алфа може да се дължи на дефицит на желязо, фолат или витамин В<sub>12</sub>; алуминиева интоксикация; интеркурентни инфекции; възпалителни или травматични епизоди; окултно кървене; хемолиза и костно-мозъчна фиброза от всякакъв произход.

#### *Възрастни пациенти на хемодиализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

##### Коригираща фаза:

50 IU/kg 3 пъти седмично, приложени интравенозно. Когато е необходимо адаптиране на дозата, това трябва да се прави през интервали най-малко от 4 седмици. Всяка стъпка на увеличаване или намаляване на дозата трябва да бъде от 25 IU/kg 3 пъти седмично.

Поддържаща фаза:

Дозировката се адаптира, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l).

Препоръчаната обща седмична доза е между 75 и 300 IU/kg, приложени интравенозно.

Наличните клинични данни показват, че при пациенти с много ниско изходно ниво на хемоглобин (< 6 g/dl или < 3,75 mmol/l) може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти с не толкова тежка анемия в началото (Hb > 8 g/dl или > 5 mmol/l).

*Педиатрични пациенти на хемодиализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

50 IU/kg 3 пъти седмично интравенозно. Когато е необходимо адаптиране на дозата, това трябва да става постепенно със стъпка от 25 IU/kg 3 пъти седмично през интервали най-малко от 4 седмици до постигане на желаната цел.

Поддържаща фаза:

Дозировката се адаптира, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Обикновено деца под 30 kg изискват по-високи поддържащи дози отколкото деца над 30 kg и възрастни.

В клинични проучвания след 6 месечно лечение са наблюдавани следните поддържащи дози:

Тегло (kg)	Доза (IU/kg, 3 пъти седмично)	
	Медиана	Обичайна поддържаща доза
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Наличните клинични данни показват, че при педиатрични пациенти с много ниско изходно ниво на хемоглобин (< 6,8 g/dl или < 4,25 mmol/l) може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти с по-висок изходен хемоглобин (> 6,8 g/dl или > 4,25 mmol/l).

*Възрастни пациенти на перитонеална диализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

Начална доза от 50 IU/kg 2 пъти седмично, приложени интравенозно.

Поддържаща фаза:

Адаптиране на дозировката, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Поддържаща доза между 25 и 50 IU/kg 2 пъти седмично в две инжекции с равни дози.

*Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

Начална доза от 50 IU/kg 3 пъти седмично приложени интравенозно, последвана при необходимост от увеличаване на дозировката с 25 IU/kg (3 пъти седмично), докато се постигне желаната концентрация на хемоглобина (това се извършва постепенно на интервали от поне 4 седмици).

Поддържаща фаза:

Трябва да се направи подходящо адаптиране на дозата, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Удължаването на дозовите интервали може да наложи повишаване на дозата.

Максималната дозировка не трябва да надвишава 150 IU/kg 3 пъти седмично.

Пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия:

Епоетин алфа трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (т.е. концентрация на хемоглобин  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването; необходима е лекарска оценка на клиничния ход на всеки отделен пациент.

Поради интраиндивидуалната вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетният диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържането на постоянно ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l); препоръките за подходящи дозови корекции при стойности на хемоглобина, които надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l) са описани по-долу.

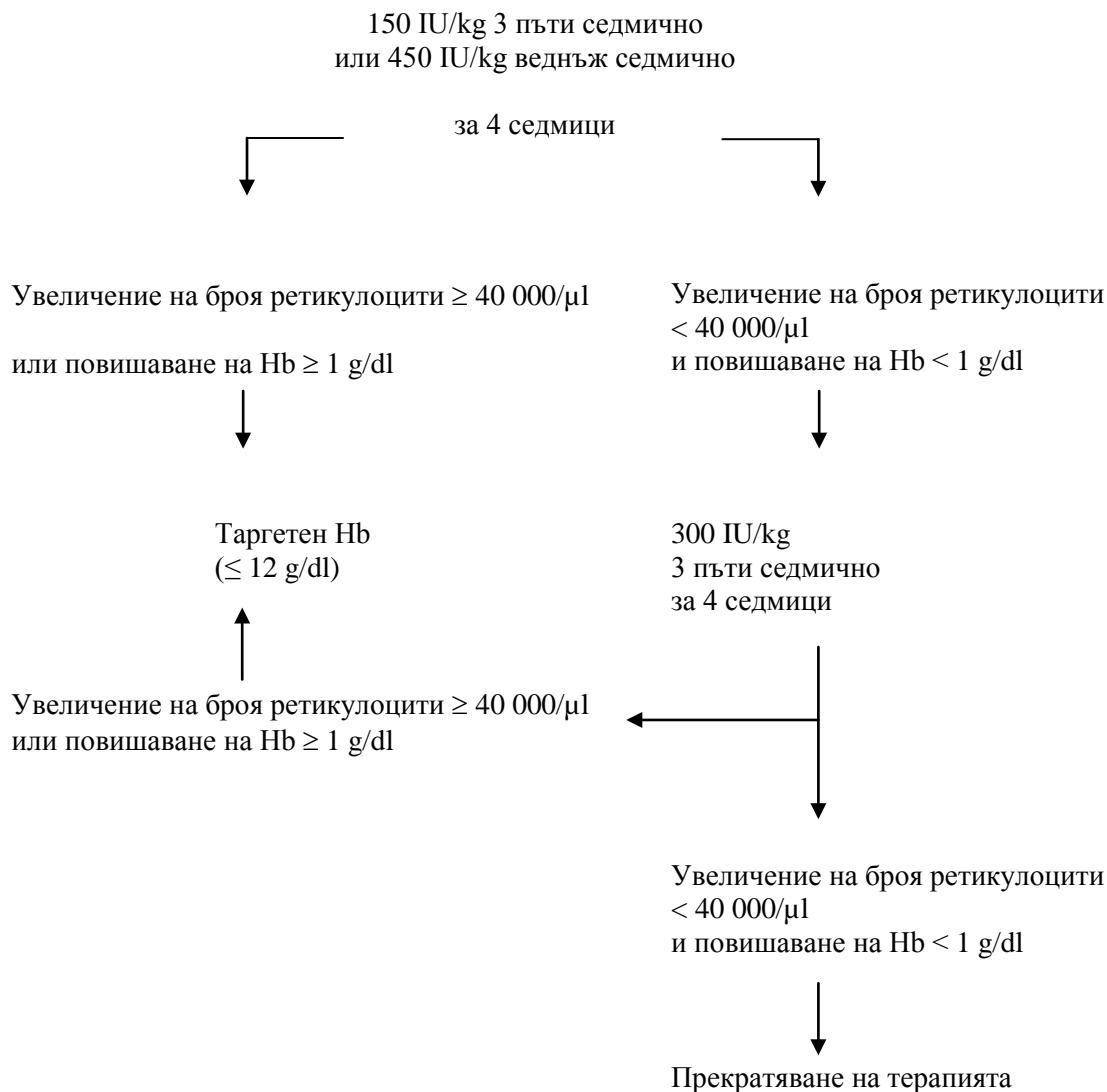
Лечението с епоетин алфа трябва да се продължи до един месец след приключване на химиотерапията.

Началната доза е 150 IU/kg приложена подкожно 3 пъти седмично. Алтернативно, епоетин алфа може да се прилага подкожно веднъж седмично с начална доза 450 IU/kg.

- Ако след четириседмично лечение хемоглобинът се е повишил поне с 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят на ретикулоцитите се е увеличил  $\geq 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, дозата трябва да остане 150 IU/kg 3 пъти седмично или 450 IU/kg веднъж седмично.
- Ако нивото на хемоглобина се е повишило с  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) и броят на ретикулоцитите се е увеличил  $< 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, дозата трябва да се увеличи до 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако след допълнително четириседмично лечение с 300 IU/kg 3 пъти седмично нивото на хемоглобина се е повишило с  $\geq 1$  g/dl ( $\geq 0,62$  mmol/l) или броят на ретикулоцитите се е увеличил  $\geq 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l, дозата трябва да остане 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако хемоглобинът се е повишил  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) и броят на ретикулоцитите се е увеличил с  $< 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, малко вероятно е да се получи повлияване от терапията с епоетин алфа и лечението трябва да бъде преустановено.



Препоръчаната схема на приложение е представен на следната диаграма:



Пациентите трябва да бъдат следени внимателно с цел да се осигури използването на най-ниската одобрена доза епоетин алфа, която осигурява адекватен контрол на симптомите на анемия.

Адаптиране на дозата с цел поддържане на концентрация на хемоглобина между 10 g/dl-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l):

Ако нивото на хемоглобина се повишава с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или ако стойностите на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), намалете дозата на епоетин алфа с около 25 до 50 %. Ако нивото на хемоглобина надхвърли 13 g/dl (8,1 mmol/l) преустановете терапията, докато спадне под 12 g/dl (7,5 mmol/l) и тогава започнете отново лечението с епоетин алфа с доза 25 % по-ниска от предходната.

Възрастни хирургични пациенти в програма за предварително депониране на автоложна кръв:

Vincrist трябва да се прилага интравенозно.

В периода на депониране на кръвта Vincrist трябва да се прилага след приключване на процедурата по депонирането на кръвта.

Пациентите с умерена анемия (хематокрит 33-39 %), изискващи депониране на ≥ 4 единици кръв, трябва да бъдат лекувани с Vincrist в доза 600 IU/kg телесна маса 2 пъти седмично в продължение на 3 седмици преди операцията. С прилагането на тази схема е било възможно да се изтеглят ≥ 4 единици кръв от 81 % от лекуваните с епоетин алфа пациенти в сравнение с

37 % от лекуваните с плацебо пациенти. Терапията с епоетин алфа е намалила риска за експозиция на хомоложна кръв с 50 % в сравнение с пациенти, които не получават епоетин алфа.

Всички пациенти на лечение с Vinocrit трябва да получават адекватни добавки, съдържащи желязо (напр. 200 mg перорално дневно двувалентно желязо) по време на курса на лечение. Приемът на желязо трябва да започне възможно най-рано, дори няколко седмици преди началото на депонирането на автоложна кръв, за да се достигне задоволителен железен запас преди началото на лечението с Vinocrit.

#### Възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция:

Трябва да се прилага подкожно.

Препоръчваният дозов режим е 600 IU/kg епоетин алфа, ежеседмично за три седмици (дни 21-ви, 14-ти и 7-ми) преди операцията и в деня на операцията (ден 0). Когато се налага да се съкрати времето преди операцията на по-малко от три седмици трябва да се приложат 300 IU/kg дневно епоетин алфа за 10 последователни дни преди операцията, в деня на операцията и 4 дни непосредствено след нея. Ако при провеждане на хематологични изследвания в предоперативния период хемоглобинът достигне ниво от 15 g/dl (9,38 mmol/l) или по-високо, приложението на епоетин алфа трябва да се прекрати и да не се прилагат следващи дози.

Трябва да се потвърди, че при започване на лечението пациентите нямат железен дефицит.

Всички пациенти, лекувани с епоетин алфа трябва да получават достатъчно добавки, съдържащи желязо (напр. 200 mg перорално дневно двувалентно желязо) по време на курса на лечение с епоетин алфа. Ако е възможно, приемът на желязо трябва да започне преди началото на лечението с епоетин алфа, за да се достигне задоволителен железен запас.

#### Начин на приложение

Както при всеки друг инжекционен продукт, проверете разтвора за наличие на видими частици и за промяна в цвета. Vinocrit е стерилен, но е продукт, който не съдържа консерванти и е само за еднократна употреба. Прилагайте необходимото количество.

Да не се прилага чрез интравенозна инфузия или смесен с други лекарствени продукти (моля, вижте точка 6.6 за допълнителна информация).

*Интравенозна инжекция:* за най-малко една до пет минути, в зависимост от общата доза. При пациенти на хемодиализа може да се приложи болус инжекция по време на диализната процедура чрез подходящ венозен вход в диализната линия. По друг начин инжекцията може да бъде приложена в края на диализата чрез канюлиране на фистулата, последвано от прилагане на 10 ml изотоничен физиологичен разтвор за промиване на системата и за осигуряване на пълно навлизане на продукта в кръвообращението.

При пациенти, които реагират на лечението с грипиподобни симптоми за предпочитане е по-бавно инжектиране.

*Подкожна инжекция:* максималния обем от 1 ml в едно място на инжектиране обикновено не трябва да се надвишава. При по-големи обеми, трябва да се избира повече от едно място на инжектиране.

Инжекциите се прилагат в областта на крайниците или предната коремна стена.

В случаите, когато лекарят прецени, че пациентът или грижещият се за него могат безопасно и ефективно да прилагат Vinocrit подкожно, трябва да се дадат инструкции за точната доза и приложението.

“Инструкции за самоинжектиране на Vinocrit” е поместена в края на листовката.

### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти, които развиват придобита (чиста) аплазия на еритроцитите вследствие на лечение с някакъв еритропоетин не трябва да получават Vinocrit или друг еритропоетин (вж. точка 4.4 - Аплазия на еритроцитите).
- Неконтролирана хипертония.
- Хирургични пациенти, които по някаква причина не могат да получат подходяща антитромботична профилактика.
- Всички противопоказания, свързани с програмата за депониране на автоложна кръв, трябва да бъдат отчитани при пациенти, на които се прилага епоетин алфа.

Употребата на епоетин алфа при пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция и не участващи в програма за предварително вземане на автоложна кръв, е противопоказана при пациенти с тежка коронарна, периферна артериална, каротидна или церебро-васкуларна болест, включително пациенти със скорошен миокарден инфаркт или церебро-васкуларен инцидент.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Общи

При всички пациенти, получаващи епоетин алфа, кръвното налягане трябва внимателно да се проследява и контролира, ако е необходимо. Епоетин алфа трябва да се прилага с повишено внимание при наличие на нелекувана, недостатъчно лекувана или лошо контролирана хипертония. Възможно е да се наложи добавяне или подобряване на антихипертензивното лечение. Ако кръвното налягане не може да се контролира, лечението с епоетин алфа трябва да се прекрати.

Епоетин алфа трябва също да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия и хронична чернодробна недостатъчност.

На пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и ракови болни, които се лекуват с епоетин алфа, трябва редовно да се изследва хемоглобинът до постигане на стабилно ниво и периодично след това.

Нивата на хемоглобина трябва да се проследяват внимателно при всички пациенти поради потенциално повишения риск за тромбоемболични инциденти и за фатален изход, ако се лекуват пациенти с нива на хемоглобина над таргетните за дадено показание.

Възможно е умерено доза-зависимо покачване на броя на тромбоцитите в рамките на нормалните граници по време на лечението с епоетин алфа, което намалява по време на курса при продължителна терапия. В допълнение към това има съобщения за тромбоцитемия над нормалните граници. Препоръчва се броят на тромбоцитите да бъде редовно проследяван през първите 8 седмици от лечението.

Всички други причини за анемия (железен дефицит, хемолиза, загуба на кръв, дефицит на витамин В<sub>12</sub> или фолиева киселина) трябва да се вземат предвид и да се лекуват преди започване на терапията с епоетин алфа. В повечето случаи серумното ниво на феритин спада едновременно с повишаване на концентрацията в клетките. За да се осигури оптимално повлияване от лечението с епоетин алфа, трябва да се осигурят достатъчни железни запаси:

- добавки, съдържащи желязо, напр. 200-300 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно перорално (100-200 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно за педиатрични пациенти) се препоръчват при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, чийто ниво на феритин в серума е под 100 ng/ml;

- заместване с перорален прием на желязо 200-300 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно се препоръчва при всички онкологично болни пациенти със сатурация на трансферин под 20 %.

Всички тези допълнителни фактори за анемия трябва също внимателно да се обмислят преди да се предприеме увеличаване на дозата на епоетин алфа при онкологично болни пациенти.

Много рядко е наблюдавано развитие или обостряне на порфирия при пациенти, лекувани с епоетин алфа. Епоетин алфа трябва да се използва внимателно при пациенти с порфирия.

С цел да се подобри възможността за проследяване на стимулиращите еритропоезата средства (erythropoiesis stimulating agents – ESAs) името на приложеното стимулиращо еритропоезата средство трябва ясно да бъде записано (или указано) в картоната на пациента.

Пациентите трябва да преминават от едно ESA на друго под подходящо наблюдение.

#### Придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (ПАЕ)

Има съобщения за антияло-медирана ПАЕ след лечение с подкожно приложение на еритропоетин в продължение на месеци до години основно при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Съобщава се и за случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно се използват и епоетини. Vinocrit не е одобрен за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

При пациенти, развили внезапна липса на ефикасност, определена като намаляване на хемоглобина (1 до 2 g/dl или 0,62 до 1,25 mmol/l месечно) с увеличена нужда от кръвопреливане, трябва да се проследи броят на ретикулоцитите и да се проверят типичните причини за липса на отговор (напр. дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В<sub>12</sub>, алуминиева интоксикация, инфекция или възпаление, загуба на кръв и хемолиза).

При парадоксално спадане на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити се налага незабавно прекратяване на лечението с Vinocrit и провеждане на изследвания за търсене на антиеритропоетин антитела. За диагностиране на ПАЕ също така трябва да се има предвид изследване на костен мозък.

Не трябва да се започва терапия с други ESA поради риска от кръстосана реакция.

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните по отношение на имуногенната активност при подкожно приложение на Vinocrit при пациенти с риск за развитие на антияло-медирана ПАЕ, т.е. пациенти с бъбречна анемия, са недостатъчни. По тази причина при пациенти с бъбречна анемия лекарственият продукт трябва да се прилага интравенозно.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност степента на повишаване на хемоглобина трябва да е приблизително 1 g/dl (0,62 mmol/l) на месец и не трябва да надвишава 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец, с цел да се минимизира рискът за засилване на хипертонията.

#### Концентрация на хемоглобин

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, както се препоръчва в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови събития, включително инсулт, при прилагане на ESA за постигане на ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични проучвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивата, необходими за постигане на контрол върху симптомите на анемията и с цел избягване на трансфузия на кръв.

Някои пациенти с по-удължени дозови интервали (по-големи от веднъж седмично) на епоетин алфа може да не поддържат достатъчни нива на хемоглобина (вж. точка 5.1) и да имат нужда от повишаване на дозата на епоетин алфа. Нивата на хемоглобина трябва да бъдат редовно проследявани.

При пациенти на хемодиализа са се развили шънтови тромбози, особено при тези, които имат склонност към хипотония или чиито артериовенозни фистули имат усложнения (напр. стенози, аневризми и т.н.). При тези пациенти се препоръчва ранно ревизиране на шънта и антитромботичната профилактика чрез прилагане напр. на ацетилсалицилова киселина.

При отделни случаи е наблюдавана хиперкалиемия, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност трябва да се проследяват електролитите в серума. Ако се установят повишени или покачващи се нива на серумния калий, в допълнение към подходящо лечение на хиперкалиемията, трябва да се обмисли прекратяване на приложението на епоетин алфа, докато бъде коригирано серумното ниво на калия.

По време на хемодиализа често се налага увеличаване дозата на хепарина при терапия с епоетин алфа, тъй като се повишава концентрацията в клетките. Ако хепаринизацията не е оптимална е възможно запушване в диализната система.

Въз основа на наличната досега информация, коригирането на анемията с епоетин алфа при възрастни пациенти, които още не са подложени на диализа не увеличава степента на прогресия на бъбречната недостатъчност.

#### Лечение на пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия

Еритропоетините са растежни фактори, които основно стимулират образуването на еритроцити. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува становище, че епоетините могат да стимулират растежа на тумори. При няколко контролирани проучвания епоетините не са довели до повишение на общата преживяемост или до намаление на риска от прогресия на тумора при пациенти с анемия, дължаща се на раково заболяване.

При контролирани клинични проучвания приложението на епоетин алфа и ESA са довели до:

- понижаване на локорегионалния контрол при пациенти с напреднала неоплазма в областта на главата и шията, подложени на лъчелечение, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин по-високо от 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- скъсяване на общата преживяемост и повишаване на смъртността поради прогресия на заболяването към четвъртия месец при пациенти с метастатичен карцином на гърдата, подложени на химиотерапия, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишаване на риска за смърт, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l), при пациенти с активна неоплазма, които не са подложени нито на химио-, нито на лъчетерапия. ESAs не са показани за употреба при тази популация пациенти.

С оглед на изложеното по-горе, при някои клинични ситуации кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение на анемията при пациенти с карцином. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да е базирано на оценка на съотношението полза/риск, в която да участва и самият пациент, като трябва да се отчита конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий; тежестта на анемията; очакваната преживяемост; средата, в която се осъществява лечението на пациента; предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При онкологични пациенти, подложени на химиотерапия, когато се преценява дали лечението с епоетин алфа е подходящо, трябва да се отчита 2- до 3-седмичното закъснение между прилагането на епоетин алфа и появата на стимулираните с еритропоетина еритроцити (пациенти с риск за хемотрансфузия).

Наблюдавана е повишена честота на съдови тромботични събития (СТС) при онкологично болни, които получават стимулиращи еритропоезата средства (вж. точка 4.8). Този риск трябва внимателно да бъде преценен в сравнение с очакваната полза от лечението (с епоетин алфа), особено при раково болни с повишен риск за съдови тромботични събития като напр. затлъстяване и пациенти с анамнеза за СТС в миналото (напр. тромбоза на дълбоките вени или белодробна емболия). Едно изследователско проучване (проучването BEST) при жени с метастатичен рак на гърдата е било планирано с цел да определи дали прилагането на епоетин алфа и след корекция на анемията би могло да доведе до по-добри резултати от лечението. При това проучване честотата на фатални тромбоемболични събития е била по-висока при пациентите, получаващи епоетин алфа в сравнение с пациентите, които са получавали плацебо (вж. точка 5.1).

#### Хирургични пациенти в програма за депониране на автоложна кръв

Трябва да се спазват всички специални предупреждения и предпазни мерки, отнасящи се до програмите за депониране на автоложна кръв и особено тези за рутинно заместване на обем.

#### Пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции

При пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции, причините за анемията трябва се установят и лекуват по възможност преди началото на лечението с епоетин алфа. Тромботичните събития могат да представляват риск за тази популация и тази възможност трябва да се прецени внимателно на фона на очакваната полза от лечението при тази група пациенти.

Пациентите, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции трябва да получават адекватна антитромботична профилактика, понеже могат да се развият тромботични и съдови събития при хирургични пациенти, особено при тези с подлежащо сърдечно-съдово заболяване. В допълнение към това, трябва да се вземат специални предпазни мерки при пациенти с предразположение за развитие на тромбоза на дълбоките вени (DVT). Допълнително при пациенти с изходен хемоглобин  $> 13 \text{ g/dl}$  ( $8,1 \text{ mmol/l}$ ) не може да се изключи възможността лечението с епоетин алфа да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития. По тази причина той не трябва да се използва при пациенти с изходен хемоглобин  $> 13 \text{ g/dl}$  ( $8,1 \text{ mmol/l}$ ).

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от  $1 \text{ mmol}$  ( $23 \text{ mg}$ ) на предварително напълнена спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Няма данни, показващи, че лечението с епоетин алфа променя метаболизма на други лекарствени продукти.

Има потенциал за взаимодействие с циклоспорин, тъй като той се свързва с еритроцитите. Ако епоетин алфа се прилага едновременно с циклоспорин, нивото в кръвта на циклоспорин трябва да се проследява и дозата на циклоспорин да се коригира при повишение на хематокрита.

Няма данни за взаимодействие между епоетин алфа и гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) или гранулоцит-макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) по отношение на хематологичната диференциация или пролиферация на проби от туморна биопсия *in vitro*.

## Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на епоетин алфа при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Следователно:

- При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност Vinocit трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск за плода.
- Не се препоръчва употребата на епоетин алфа при бременни хирургични пациентки, които участват в програмата за депониране на автоложна кръв.

#### Кърмене

Не е известно дали епоетин алфа се екскретира в кърмата.

Епоетин алфа трябва да се използва с повишено внимание при кърмачки. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/прекъсне кърменето или да се продължи/прекъсне терапията с епоетин алфа, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с епоетин алфа за жената.

Не се препоръчва употребата на епоетин алфа при кърмещи хирургични пациентки, които участват в програмата за депониране на автоложна кръв.

#### Фертилитет

Липсват данни относно фертилитета.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Vinocit не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

При онкологично болни и при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност най-честата нежелана реакция по време на лечението с епоетин алфа е доза-зависимото повишаване на кръвното налягане или влошаването на съществуващата хипертония. Трябва да се проследява кръвното налягане, особено в началото на лечението (вж. точка 4.4). Други чести нежелани реакции, които са били наблюдавани при клиничните проучвания с епоетин алфа, са тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия, гърчове, диария, гадене, главоболие, грипоподобно заболяване, пирексия, обрив и повръщане. Грипоподобното заболяване, включващо главоболие, артралгия, миалгия и пирексия, може да се прояви особено в началото на лечението. Честотата може да варира в зависимост от показанието (вж. таблицата по-долу).

В проучвания с удължени дозови интервали при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са неподложени на диализа, има съобщения за конгестия на дихателните пътища, включваща случаи на конгестия на горните дихателни пътища, назална конгестия и назофарингит.

Сериозните нежелани лекарствени реакции включват венозна и артериална тромбоза и емболия (вкл. някои с фатален изход), като тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия,

артериална тромбоза (вкл. миокарден инфаркт и миокардна исхемия), тромбоза на ретината и тромбоза на шънтове (вкл. диализната апаратура). Допълнително при клиничните проучвания с епоетин алфа има съобщения за мозъчносъдови инциденти (вкл. мозъчен инсулт и мозъчен кръвоизлив) и транзиторни исхемични атаки.

Има съобщения за аневризми.

Има съобщения за реакции на свръхчувствителност, вкл. случаи на обрив, уртикария, анафилактични реакции и ангионевротичен оток.

Също така по време на лечение с епоетин алфа са се развили хипертонични кризи с енцефалопатия и гърчове, които са наложили незабавна лекарска помощ и интензивно лечение при пациенти, които преди това са били с нормално кръвно налягане. Особено внимание трябва да се обръща на внезапно настъпило остро мигренозно главоболие като възможен предупредителен сигнал.

Има много редки съобщения за антитяло-медирана чиста аплазия на еритроцитите (при < 1/10 000 случая на пациентогодини) след лечение с продължителност месеци до години с еритропоетин алфа (вж. точка 4.4).

Общият профил на безопасността на епоетин алфа е оценен при 142 индивиди с хронична бъбречна недостатъчност и при 765 индивиди с онкологично заболяване, които са участвали в плацебо контролирани, двойно-слепи клинични проучвания по регистър. Нежеланите лекарствени реакции, които са били съобщени при  $\geq 0,2$  % от лекуваните с епоетин алфа пациенти при тези проучвания, при допълнителни клинични проучвания и при постмаркетинговия опит, са изброени по-долу по системно-органи класове и по честота.

#### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Честотите се дефинират като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до < 1/10); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до < 1/100); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана лекарствена реакция</b>
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	Нечести	Тромбоцитемия (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Еритропоетин антитяло-медирана чиста аплазия на еритроцитите <sup>1</sup> Тромбоцитемия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Нарушения на имунната система</b>	С неизвестна честота	Анафилактична реакция Свръхчувствителност



<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана лекарствена реакция</b>
<b>Нарушения на нервната система</b>	Много чести	Главоболие (онкологично болни)
	Чести	Гърчове (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Главоболие (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Нечести	Инсулт Мозъчен кръвоизлив <sup>2</sup> Гърчове (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Мозъчносъдов инцидент <sup>2</sup> Хипертонична енцефалопатия Транзиторни исхемични атаки
<b>Нарушения на очите</b>	С неизвестна честота	Тромбоза на ретината
<b>Сърдечни нарушения</b>	С неизвестна честота	Миокарден инфаркт
<b>Съдови нарушения</b>	Чести	Тромбоза на дълбоките вени <sup>2</sup> (онкологично болни) Хипертония
	С неизвестна честота	Тромбоза на дълбоките вени <sup>2</sup> (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Артериална тромбоза Хипертонична криза
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	Чести	Белодробна емболия <sup>2</sup> (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Белодробна емболия <sup>2</sup> (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Много чести	Гадене
	Чести	Диария (онкологично болни) Повръщане
	Нечести	Диария (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Чести	Обрив
	С неизвестна честота	Ангионевротичен оток Уртикария
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	Много чести	Артралгия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Чести	Артралгия (онкологично болни)
	Нечести	Миалгия (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Миалгия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Вродени, фамилни и генетични нарушения</b>	С неизвестна честота	Порфирия

Системо-органични класове	Честота	Нежелана лекарствена реакция
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Много често	Пирексия (онкологично болни) Грипоподобно заболяване (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Често	Грипоподобно заболяване (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Липса на ефект от веществото Периферни отоци Пирексия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Реакции на мястото на инжектиране
<b>Изследвания</b>	С неизвестна честота	Положителни анти-еритропоетинови антитела <sup>1</sup>
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	Често	Шънтови тромбози, вкл. диализната апаратура (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)

<sup>1</sup> От клиничните проучвания не може да бъде направена оценка за честотата

<sup>2</sup> Включително случаи с фатален изход.

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l) могат да са свързани с повишен риск от сърдечно-съдови инциденти, вкл. смърт (вж. точка 4.4).

При пациенти на хемодиализа са се развили шънтови тромбози, особено при тези, които имат склонност към хипотония или чиито артериовенозни фистули имат усложнения (напр. стенози, аневризми и т.н.) (вж. точка 4.4).

##### Онкологично болни

Съобщава се за повишена честота на тромбоемболичните събития при онкологично болни, на които се прилагат ESA, включително еритропоетин алфа (вж. точка 4.4).

##### Хирургични пациенти

При пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция, с изходно ниво на хемоглобина от 10 до 13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), честотата на тромботичните/васкуларните събития (повечето от които са били тромбоза на дълбоките вени) в общата популация пациенти при клинични изпитвания е била сходна в групите, получаващи различни дози епоетин алфа и групата с плацебо, въпреки че клиничният опит е ограничен.

Освен това, при пациенти с изходно ниво на хемоглобин > 13 g/dl (8,1 mmol/l) не може да се изключи вероятността лечението с епоетин алфа да бъде свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/васкуларни събития.

##### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

#### 4.9 Предозиране

Терапевтичните граници на епоетин алфа са много широки. Предозирането на епоетин алфа може да предизвика ефекти, които са продължение на фармакологичните ефекти на хормона. Ако се установи прекомерно високо ниво на хемоглобина или на хематокрита, може да се извърши флеботомия. Трябва да се осигури допълнително поддържащо лечение според нуждите.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антианемични препарати, АТС код: B03XA01

Vinocrit е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

#### Механизъм на действие

Еритропоетинът е гликопротеин, който стимулира образуването на еритроцити от прекурсори, намиращи се в стволовите клетки в качеството си на стимулиращ митозата фактор и диференциращ хормон.

Апаратната молекулна маса на еритропоетина е 32 000 до 40 000 далтона. Протеиновата фракция на молекулата е около 58 % и се състои от 165 аминокиселини. Четирите въглехидратни вериги са свързани с протеина чрез три N-гликозидни връзки и една O-гликозидна връзка. Епоетин алфа, получен чрез генна технология е гликозилиран и идентичен по своя аминокиселинен и въглехидратен състав с ендогенния човешки еритропоетин, изолиран от урината на пациенти с анемия.

Vinocrit има най-високата възможна чистота според съвременните възможности. По-точно не се установяват остатъци от клетъчната линия, използвана за производството му, при концентрации на активната съставка, които се прилагат при хора.

#### Фармакодинамични ефекти

Биологичната ефикасност на епоетин алфа е доказана при различни животински модели *in vivo* (нормални плъхове и плъхове с анемия, полицитемични мишки). След прилагане на епоетин алфа, се увеличават броят на еритроцитите, стойностите на Hb и броят на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на <sup>59</sup>Fe.

При *in vitro* изследване (клетъчна култура от далак на мишка) след инкубиране с епоетин алфа, се наблюдава повишаване на <sup>3</sup>H-тимидиновата инкорпорация в еритроидни ядра на клетките от далак.

#### Клинична ефикасност и безопасност

С помощта на клетъчни култури от човешки костно-мозъчни клетки може да се докаже, че епоетин алфа стимулира еритропоезата специфично и не повлиява левкопоезата. Не е установено цитотоксично действие на епоетин алфа върху костно-мозъчните клетки.

721 онкологични пациенти на не-платинова химиотерапия са били включени в три плацебо контролирани проучвания, като 389 пациенти са с хематологични малигнени процеси (221 с мултиплен миелом, 144 с нехочкинов лимфом и 24 с други хематологични малигнени процеси)

и 332 пациенти със солидни тумори (172 на гърдата, 64 гинекологични, 23 на белия дроб, 22 на простатната жлеза, 21 стомашно-чревни и 30 с други видове тумори). В две големи отворени клинични проучвания са били включени 2 697 онкологично болни пациенти на не-платинова химиотерапия, от които 1 895 със солидни тумори (683 на гърдата, 260 на белия дроб, 174 гинекологични, 300 стомашно-чревни и 478 с други видове тумори) и 802 пациенти с хематологични малигнени процеси.

В проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, проведено при 375 пациенти с анемия с различни немиелоидни малигнени процеси, получаващи не-платинова химиотерапия е наблюдавано значимо намаление на свързаните с анемията последствия (напр. умора, намалена енергия и намалена активност), измерени чрез следните инструменти и скали: Функционална оценка на лечението на анемията при онкологично болни пациенти (Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An)) обща скала, FACT-An скала за уморяемост и Онкологична линейна аналогова скала (Cancer Linear Analogue Scale (CLAS)). Две други по-малки, рандомизирани, плацебо контролирани проучвания не успяват да покажат значимо подобряване на параметрите за качеството на живот, съответно, по EORTC-QLQ-C30 скалата или CLAS скалата.

Еритропоетинът е растежен фактор, който основно стимулира образуването на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани при пет големи контролирани проучвания, обхващащи общо 2 833 пациенти, от които четири са двойно-слепи плацебо контролирани и едно – отворено проучване. В проучванията са включени или пациенти, лекувани с химиотерапия (две проучвания), или са използвани популации пациенти, при които не са показани стимулиращи еритропоеза средства: анемия при пациенти с ракови заболявания, които не са на лечение с химиотерапия и пациенти с неоплазми в областта на главата и шията, подложени на лъчелечение. Таргетното ниво на хемоглобина при две от проучванията е  $> 13 \text{ g/dl}$  ( $8,1 \text{ mmol/l}$ ); при останалите три проучвания -  $12-14 \text{ g/dl}$  ( $7,5-8,7 \text{ mmol/l}$ ). При отвореното проучване не е установена разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролите. При четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват стабилна, необяснена, статистически значима свръх смъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани ракови заболявания, които получават човешки еритропоетин в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост при проучванията не може да бъде обяснен задоволително с разликите в честотата на тромбоза и свързаните усложнения между пациентите, получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, и тези от контролната група.

Извършен е също така анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 онкологично болни (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без лечение), които са били включени в 53 контролирани клинични проучвания с няколко различни еритропоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава оценка на коефициента на риск 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00, 1,12; 53 проучвания и 13933 пациенти), а при онкологично болните, които получават химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите също така показват и значимо повишен относителен риск за тромбоемболични събития при онкологично болните, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В рандомизирано двойнослепо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа и имат диабет тип 2, и ниво на хемоглобина  $\leq 11 \text{ g/dl}$ , пациентите са получили или лечение с дарбепоедин алфа за достигане на таргетно ниво на хемоглобина  $13 \text{ g/dl}$ , или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не е постигнало основната цел да демонстрира намаляване на риска от смъртност независимо от причината, сърдечно-съдова заболяемост или терминална бъбречна недостатъчност. Анализ на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95 % CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92

(1,38, 2,68), конгестивна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация поради миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), терминална бъбречна недостатъчност 1,02 (0,87, 1,18).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Бионаличността на епоетин алфа за подкожно приложение е значително по-ниска от тази на интравенозния лекарствен продукт: приблизително 20 %.

### Елиминиране

#### Интравенозно приложение

Измервания на епоетин алфа след многократно интравенозно приложение показват полуживот от приблизително 4 часа при здрави доброволци и до известна степен по-удължен полуживот при пациенти с бъбречна недостатъчност - около 5 часа. При деца е съобщен полуживот от около 6 часа.

#### Подкожно приложение

След подкожно инжектиране серумното ниво на епоетин алфа е много по-ниско от нивото, достигнато след интравенозно инжектиране. То се повишава бавно и достига пик между 12 и 18 часа след прилагане на дозата. Пикът е винаги значително по-нисък от този достигнат след интравенозно приложение (приблизително 1/20 от стойността).

Не е наблюдавано кумулиране: нивото остава същото, независимо дали се определя 24 часа след първата инжекция или 24 часа след последната инжекция.

Полуживотът при подкожно приложение е трудно да се оцени и се определя на около 24 часа.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

При някои предклинични токсикологични проучвания върху кучета и плъхове, но не и върху маймуни, приложението на епоетин алфа е свързано със субклинична костно-мозъчна фиброза (костно-мозъчната фиброза е познато усложнение при хронична бъбречна недостатъчност при хора и може да бъде свързано с вторичен хиперпаратиреоидизъм или с неизвестни фактори. Честотата на костно-мозъчна фиброза не се е повишила при проучване при пациенти на хемодиализа, които са лекувани с епоетин алфа в продължение на 3 години, в сравнение със съответстваща контролна група пациенти на хемодиализа, които не са лекувани с епоетин алфа).

При проучвания върху животни епоетин алфа показва намаляване на телесното тегло на фетуса, забавяне на процеса на осификация и повишаване на феталната смъртност, когато е прилаган седмично в дози, приблизително 20 пъти над препоръчаната седмична доза при хора. Тези изменения се обясняват като вторични вследствие намаляване на телесното тегло на майките.

Епоетин алфа не показва никакви изменения в бактериална клетъчна култура и в клетъчна култура от бозайници при изследвания за мутагенност и при *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

Не са провеждани дългосрочни изпитвания за канцерогенност. В литературата съществуват противоречиви съобщения относно това, дали еритропоетините могат да имат някаква значителна роля в туморната пролиферация. Тези съобщения се основават на *in vitro* находки от проби от човешки тумор, но не е сигурно дали имат някакво значение в клинична ситуация.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат  
Динатриев фосфат дихидрат  
Натриев хлорид  
Глицин  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции  
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)  
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

При амбулаторна употреба пациентът може да извади Vinocrit от хладилника и да го съхранява при температура под 25°C за еднократен период до 3 дни.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

1 ml разтвор в предварително напълнени спринцовки (стъкло тип I), със или без предпазител за иглата, с бутало (гума с тефлоново покритие), запечатани в блистер.

Опаковки от 1 или 6 спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Vinocrit не трябва да се използва и трябва да се изхвърли

- ако течността е оцветена или в нея се виждат плуващи частици.
- ако е нарушена целостта на опаковката.
- ако знаете или подозирате, че случайно е бил замразен или
- ако хладилникът е бил неизправен.

Предварително напълнените спринцовки са готови за употреба (вж. точка 4.2). Предварително напълнената спринцовка не трябва да се разклаца. Върху спринцовките има изпъкнало релефно градуиране с цел да може да се използва част от количеството, ако се наложи. Всеки пръстен от градуирането отговаря на обем от 0,1 ml. Продуктът е само за еднократна употреба. От всяка спринцовка вземайте само по една доза Vinocrit, като изхвърляте нежеланото количество разтвор преди инжектиране.

#### Използване на предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Предпазителят покрива иглата след инжектирането, за да се избегнат наранявания от убождане. Той не влияе на нормалното функциониране на спринцовката. Натискайте буталото бавно и равномерно до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото. Отстранете

спринцовката от пациента, като поддържате натиска върху буталото. Предпазителят ще покрие иглата при отпускането на буталото.

Използване на предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

Приложете дозата според стандартния протокол.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Австрия

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/410/003  
EU/1/07/410/004  
EU/1/07/410/029  
EU/1/07/410/030

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 28 август 2007  
Дата на последно подновяване: 18 юни 2012

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vinocrit 3 000 IU/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от разтвора съдържа 10 000 IU епоетин алфа (epoetin alfa)\*, еквивалентни на 84,0 микрограма на ml

1 предварително напълнена спринцовка от 0,3 ml съдържа 3 000 международни единици (IU), еквивалентни на 25,2 микрограма епоетин алфа. \* Произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от овариални клетки на китайски хамстер. За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (инжекция)  
Бистър, безцветен разтвор

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти:

- Лечение на анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при педиатрични и възрастни пациенти на хемодиализа и възрастни пациенти на перитонеална диализа (вж. точка 4.4).
- Лечение на тежка анемия от бъбречен произход, придружавана от клинични симптоми при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа (вж. точка 4.4).

Лечение на анемия и намаляване на необходимостта от трансфузия при възрастни пациенти на химиотерапия със солидни тумори, малигнен лимфом или мултиплен миелом и с риск от трансфузия, преценен въз основа на общото състояние на пациента (напр. сърдечно-съдов статус, анемия, съществуваща преди започване на химиотерапията).

Vinocrit може да се използва за увеличаване на добива на автоложна кръв от пациенти, включени в програмата за депониране на автоложна кръв. Прилагането му за това показание трябва да е преценено по отношение на съобщенията за риск от тромбоемболични събития. Лечението трябва да се прилага само на пациенти с умерена анемия (хемоглобин (Hb) 10-13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), без железен дефицит), ако няма възможност за депониране на кръв или то е недостатъчно, когато планираната голяма елективна операция изисква голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жени или 5 и повече единици за мъже).

Vinocrit може да се използва за намаляване на необходимостта от преливане на алогенна кръв при възрастни пациенти без железен дефицит преди голяма елективна ортопедична операция при наличие на голям риск от хемотрансфузионни усложнения. Употребата трябва да бъде ограничена предимно при пациенти с умерена анемия (Hb 10-13 g/dl или 6,2-8,1 mmol/l), които не са включени в програма за предварително вземане на автоложна кръв и се очаква умерена кръвозагуба от 900 до 1 800 ml.



Винаги трябва да се прилагат правилата на добра медицинска практика за работа с кръв при периперативни условия.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Vinocrit трябва да бъде започнато под наблюдението на лекари с опит в лечението на пациенти с горепосочените показания.

### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност:

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност лекарственият продукт трябва да се приложи интравенозно (вж. точка 4.4).

Симптомите на анемия и последствията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и съпътстващите заболявания; необходимо е лекарят да оцени индивидуалното клинично протичане и състояние на пациента.

Vinocrit трябва да се прилага за повишаване на нивото на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Трябва да се избягва повишаване на нивото на хемоглобина с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се направят съответни корекции на дозата, както е посочено. Поради интериндивидуална вариабилност, могат да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво на хемоглобина. Вариабилността на хемоглобина трябва да се контролира чрез промяна на дозата, като се има предвид таргетния диапазон за нивото на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). При педиатрични пациенти препоръчителният таргетен диапазон за нивото на хемоглобина е между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Трябва да се избягва поддържането на постоянно ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивото на хемоглобина се повишава с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или ако стойностите на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), намалете дозата на епоетин алфа с 25 %. Ако нивото на хемоглобина надхвърли 13 g/dl (8,1 mmol/l), преустановете терапията, докато спадне под 12 g/dl (7,5 mmol/l) и тогава започнете отново лечението с епоетин алфа с доза 25 % по-ниска от предходната доза.

Пациентите трябва да бъдат следени внимателно с цел да се осигури използването на най-ниската одобрена доза епоетин алфа, която осигурява адекватен контрол на анемията и на симптомите на анемия.

Стойностите на желязото трябва да бъдат изследвани преди и по време на лечението и ако е необходимо, да се добави желязо. Други причини за анемия, като дефицит на витамин В<sub>12</sub> или фолиева киселина, трябва да бъдат изключени преди началото на терапията с епоетин алфа. Липсата на повлияване при лечение с епоетин алфа може да се дължи на дефицит на желязо, фолат или витамин В<sub>12</sub>; алуминиева интоксикация; интеркурентни инфекции; възпалителни или травматични епизоди; окултно кървене; хемолиза и костно-мозъчна фиброза от всякакъв произход.

#### *Възрастни пациенти на хемодиализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

#### Коригираща фаза:

50 IU/kg 3 пъти седмично, приложени интравенозно. Когато е необходимо адаптиране на дозата, това трябва да се прави през интервали най-малко от 4 седмици. Всяка стъпка на увеличаване или намаляване на дозата трябва да бъде от 25 IU/kg 3 пъти седмично.

Поддържаща фаза:

Дозировката се адаптира, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l).

Препоръчаната обща седмична доза е между 75 и 300 IU/kg, приложени интравенозно.

Наличните клинични данни показват, че при пациенти с много ниско изходно ниво на хемоглобин (< 6 g/dl или < 3,75 mmol/l) може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти с не толкова тежка анемия в началото (Hb > 8 g/dl или > 5 mmol/l).

*Педиатрични пациенти на хемодиализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

50 IU/kg 3 пъти седмично интравенозно. Когато е необходимо адаптиране на дозата, това трябва да става постепенно със стъпка от 25 IU/kg 3 пъти седмично през интервали най-малко от 4 седмици до постигане на желаната цел.

Поддържаща фаза:

Дозировката се адаптира, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Обикновено деца под 30 kg изискват по-високи поддържащи дози отколкото деца над 30 kg и възрастни.

В клинични проучвания след 6 месечно лечение са наблюдавани следните поддържащи дози:

Тегло (kg)	Доза (IU/kg, 3 пъти седмично)	
	Медиана	Обичайна поддържаща доза
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Наличните клинични данни показват, че при педиатрични пациенти с много ниско изходно ниво на хемоглобин (< 6,8 g/dl или < 4,25 mmol/l) може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти с по-висок изходен хемоглобин (> 6,8 g/dl или > 4,25 mmol/l).

*Възрастни пациенти на перитонеална диализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

Начална доза от 50 IU/kg 2 пъти седмично, приложени интравенозно.

Поддържаща фаза:

Адаптиране на дозировката, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Поддържаща доза между 25 и 50 IU/kg 2 пъти седмично в две инжекции с равни дози.

*Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

Начална доза от 50 IU/kg 3 пъти седмично приложени интравенозно, последвана при необходимост от увеличаване на дозировката с 25 IU/kg (3 пъти седмично), докато се постигне желаната концентрация на хемоглобина (това се извършва постепенно на интервали от поне 4 седмици).

Поддържаща фаза:

Трябва да се направи подходящо адаптиране на дозата, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Удължаването на дозовите интервали може да наложи повишаване на дозата.

Максималната дозировка не трябва да надвишава 150 IU/kg 3 пъти седмично.

Пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия:

Епоетин алфа трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (т.е. концентрация на хемоглобин  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването; необходима е лекарска оценка на клиничния ход на всеки отделен пациент.

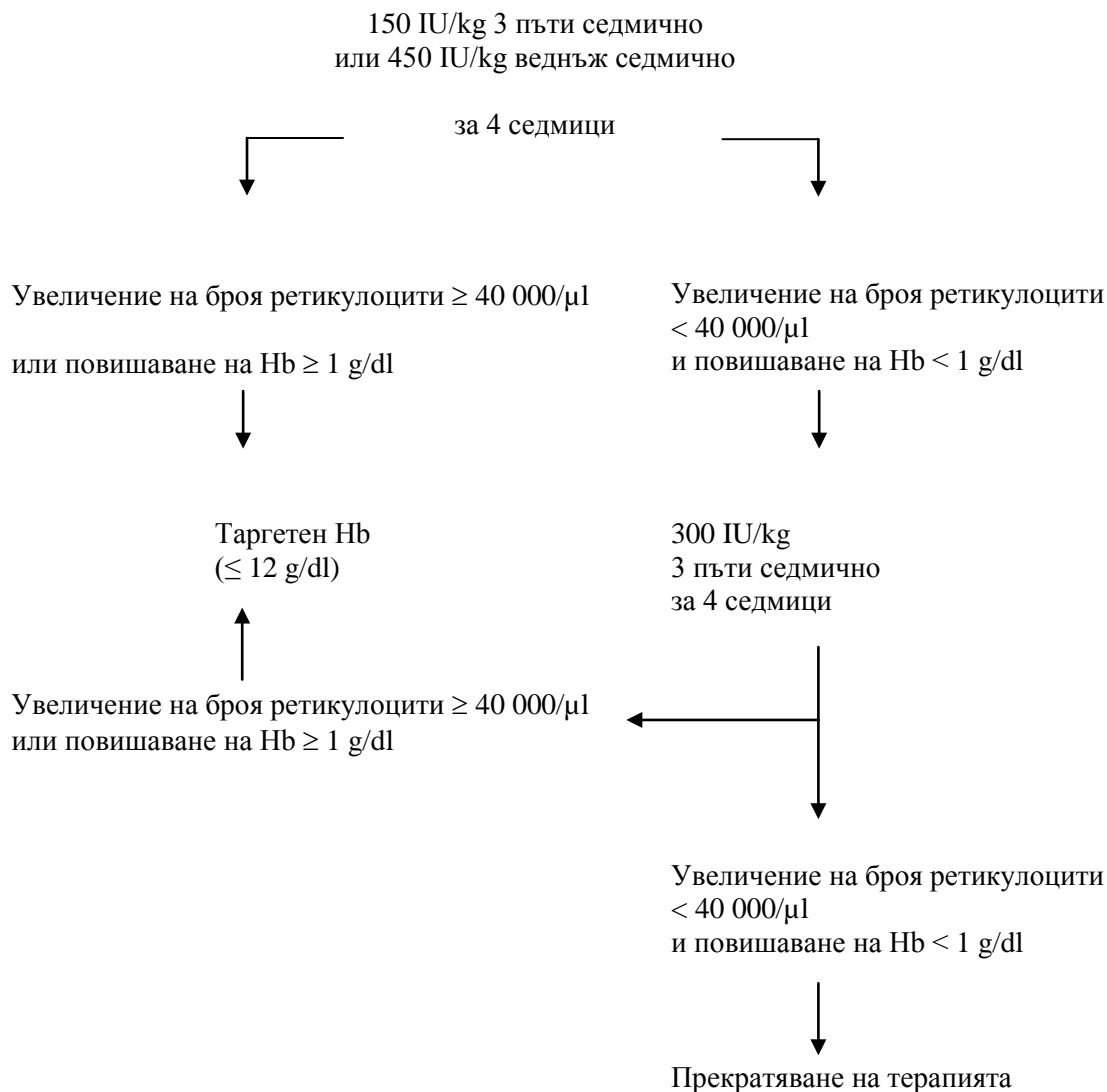
Поради интраиндивидуалната вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетният диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържането на постоянно ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l); препоръките за подходящи дозови корекции при стойности на хемоглобина, които надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l) са описани по-долу.

Лечението с епоетин алфа трябва да се продължи до един месец след приключване на химиотерапията.

Началната доза е 150 IU/kg приложена подкожно 3 пъти седмично. Алтернативно, епоетин алфа може да се прилага подкожно веднъж седмично с начална доза 450 IU/kg.

- Ако след четириседмично лечение хемоглобинът се е повишил поне с 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят на ретикулоцитите се е увеличил  $\geq 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, дозата трябва да остане 150 IU/kg 3 пъти седмично или 450 IU/kg веднъж седмично.
- Ако нивото на хемоглобина се е повишило с  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) и броят на ретикулоцитите се е увеличил  $< 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, дозата трябва да се увеличи до 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако след допълнително четириседмично лечение с 300 IU/kg 3 пъти седмично нивото на хемоглобина се е повишило с  $\geq 1$  g/dl ( $\geq 0,62$  mmol/l) или броят на ретикулоцитите се е увеличил  $\geq 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l, дозата трябва да остане 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако хемоглобинът се е повишил  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) и броят на ретикулоцитите се е увеличил с  $< 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, малко вероятно е да се получи повлияване от терапията с епоетин алфа и лечението трябва да бъде преустановено.

Препоръчаната схема на приложение е представен на следната диаграма:



Пациентите трябва да бъдат следени внимателно с цел да се осигури използването на най-ниската одобрена доза епоетин алфа, която осигурява адекватен контрол на симптомите на анемия.

Адаптиране на дозата с цел поддържане на концентрация на хемоглобина между 10 g/dl-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l):

Ако нивото на хемоглобина се повишава с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или ако стойностите на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), намалете дозата на епоетин алфа с около 25 до 50 %. Ако нивото на хемоглобина надхвърли 13 g/dl (8,1 mmol/l) преустановете терапията, докато спадне под 12 g/dl (7,5 mmol/l) и тогава започнете отново лечението с епоетин алфа с доза 25 % по-ниска от предходната.

Възрастни хирургични пациенти в програма за предварително депониране на автоложна кръв:

Vincrist трябва да се прилага интравенозно.

В периода на депониране на кръвта Vincrist трябва да се прилага след приключване на процедурата по депонирането на кръвта.

Пациентите с умерена анемия (хематокрит 33-39 %), изискващи депониране на ≥ 4 единици кръв, трябва да бъдат лекувани с Vincrist в доза 600 IU/kg телесна маса 2 пъти седмично в продължение на 3 седмици преди операцията. С прилагането на тази схема е било възможно да се изтеглят ≥ 4 единици кръв от 81 % от лекуваните с епоетин алфа пациенти в сравнение с

37 % от лекуваните с плацебо пациенти. Терапията с епоетин алфа е намалила риска за експозиция на хомоложна кръв с 50 % в сравнение с пациенти, които не получават епоетин алфа.

Всички пациенти на лечение с Vinocrit трябва да получават адекватни добавки, съдържащи желязо (напр. 200 mg перорално дневно двувалентно желязо) по време на курса на лечение. Приемът на желязо трябва да започне възможно най-рано, дори няколко седмици преди началото на депонирането на автоложна кръв, за да се достигне задоволителен железен запас преди началото на лечението с Vinocrit.

#### Възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция:

Трябва да се прилага подкожно.

Препоръчваният дозов режим е 600 IU/kg епоетин алфа, ежеседмично за три седмици (дни 21-ви, 14-ти и 7-ми) преди операцията и в деня на операцията (ден 0). Когато се налага да се съкрати времето преди операцията на по-малко от три седмици трябва да се приложат 300 IU/kg дневно епоетин алфа за 10 последователни дни преди операцията, в деня на операцията и 4 дни непосредствено след нея. Ако при провеждане на хематологични изследвания в предоперативния период хемоглобинът достигне ниво от 15 g/dl (9,38 mmol/l) или по-високо, приложението на епоетин алфа трябва да се прекрати и да не се прилагат следващи дози.

Трябва да се потвърди, че при започване на лечението пациентите нямат железен дефицит.

Всички пациенти, лекувани с епоетин алфа трябва да получават достатъчно добавки, съдържащи желязо (напр. 200 mg перорално дневно двувалентно желязо) по време на курса на лечение с епоетин алфа. Ако е възможно, приемът на желязо трябва да започне преди началото на лечението с епоетин алфа, за да се достигне задоволителен железен запас.

#### Начин на приложение

Както при всеки друг инжекционен продукт, проверете разтвора за наличие на видими частици и за промяна в цвета. Vinocrit е стерилен, но е продукт, който не съдържа консерванти и е само за еднократна употреба. Прилагайте необходимото количество.

Да не се прилага чрез интравенозна инфузия или смесен с други лекарствени продукти (моля, вижте точка 6.6 за допълнителна информация).

*Интравенозна инжекция:* за най-малко една до пет минути, в зависимост от общата доза. При пациенти на хемодиализа може да се приложи болус инжекция по време на диализната процедура чрез подходящ венозен вход в диализната линия. По друг начин инжекцията може да бъде приложена в края на диализата чрез канюлиране на фистулата, последвано от прилагане на 10 ml изотоничен физиологичен разтвор за промиване на системата и за осигуряване на пълно навлизане на продукта в кръвообращението.

При пациенти, които реагират на лечението с грипиподобни симптоми за предпочитане е по-бавно инжектиране.

*Подкожна инжекция:* максималния обем от 1 ml в едно място на инжектиране обикновено не трябва да се надвишава. При по-големи обеми, трябва да се избира повече от едно място на инжектиране.

Инжекциите се прилагат в областта на крайниците или предната коремна стена.

В случаите, когато лекарят прецени, че пациентът или грижещият се за него могат безопасно и ефективно да прилагат Vinocrit подкожно, трябва да се дадат инструкции за точната доза и приложението.

“Инструкции за самоинжектиране на Vinocrit” е поместена в края на листовката.

### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка б.1.
- Пациенти, които развиват придобита (чиста) аплазия на еритроцитите вследствие на лечение с някакъв еритропоетин не трябва да получават Vinocrit или друг еритропоетин (вж. точка 4.4 - Аплазия на еритроцитите).
- Неконтролирана хипертония.
- Хирургични пациенти, които по някаква причина не могат да получат подходяща антитромботична профилактика.
- Всички противопоказания, свързани с програмата за депониране на автоложна кръв, трябва да бъдат отчитани при пациенти, на които се прилага епоетин алфа.

Употребата на епоетин алфа при пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция и не участващи в програма за предварително вземане на автоложна кръв, е противопоказана при пациенти с тежка коронарна, периферна артериална, каротидна или церебро-васкуларна болест, включително пациенти със скорошен миокарден инфаркт или церебро-васкуларен инцидент.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Общи

При всички пациенти, получаващи епоетин алфа, кръвното налягане трябва внимателно да се проследява и контролира, ако е необходимо. Епоетин алфа трябва да се прилага с повишено внимание при наличие на нелекувана, недостатъчно лекувана или лошо контролирана хипертония. Възможно е да се наложи добавяне или подобряване на антихипертензивното лечение. Ако кръвното налягане не може да се контролира, лечението с епоетин алфа трябва да се прекрати.

Епоетин алфа трябва също да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия и хронична чернодробна недостатъчност.

На пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и ракови болни, които се лекуват с епоетин алфа, трябва редовно да се изследва хемоглобинът до постигане на стабилно ниво и периодично след това.

Нивата на хемоглобина трябва да се проследяват внимателно при всички пациенти поради потенциално повишения риск за тромбоемболични инциденти и за фатален изход, ако се лекуват пациенти с нива на хемоглобина над таргетните за дадено показание.

Възможно е умерено доза-зависимо покачване на броя на тромбоцитите в рамките на нормалните граници по време на лечението с епоетин алфа, което намалява по време на курса при продължителна терапия. В допълнение към това има съобщения за тромбоцитемия над нормалните граници. Препоръчва се броят на тромбоцитите да бъде редовно проследяван през първите 8 седмици от лечението.

Всички други причини за анемия (железен дефицит, хемолиза, загуба на кръв, дефицит на витамин В<sub>12</sub> или фолиева киселина) трябва да се вземат предвид и да се лекуват преди започване на терапията с епоетин алфа. В повечето случаи серумното ниво на феритин спада едновременно с повишаване на концентрацията в клетките. За да се осигури оптимално повлияване от лечението с епоетин алфа, трябва да се осигурят достатъчни железни запаси:

- добавки, съдържащи желязо, напр. 200-300 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно перорално (100-200 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно за педиатрични пациенти) се препоръчват при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, чийто ниво на феритин в серума е под 100 ng/ml;

- заместване с перорален прием на желязо 200-300 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно се препоръчва при всички онкологично болни пациенти със сатурация на трансферин под 20 %.

Всички тези допълнителни фактори за анемия трябва също внимателно да се обмислят преди да се предприеме увеличаване на дозата на епоетин алфа при онкологично болни пациенти.

Много рядко е наблюдавано развитие или обостряне на порфирия при пациенти, лекувани с епоетин алфа. Епоетин алфа трябва да се използва внимателно при пациенти с порфирия.

С цел да се подобри възможността за проследяване на стимулиращите еритропоезата средства (erythropoiesis stimulating agents – ESAs) името на приложеното стимулиращо еритропоезата средство трябва ясно да бъде записано (или указано) в картоната на пациента.

Пациентите трябва да преминават от едно ESA на друго под подходящо наблюдение.

#### Придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (ПАЕ)

Има съобщения за антияло-медирана ПАЕ след лечение с подкожно приложение на еритропоетин в продължение на месеци до години основно при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Съобщава се и за случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно се използват и епоетини. Vinocrit не е одобрен за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

При пациенти, развили внезапна липса на ефикасност, определена като намаляване на хемоглобина (1 до 2 g/dl или 0,62 до 1,25 mmol/l месечно) с увеличена нужда от кръвопреливане, трябва да се проследи броят на ретикулоцитите и да се проверят типичните причини за липса на отговор (напр. дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В<sub>12</sub>, алуминиева интоксикация, инфекция или възпаление, загуба на кръв и хемолиза).

При парадоксално спадане на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити се налага незабавно прекратяване на лечението с Vinocrit и провеждане на изследвания за търсене на антиеритропоетин антитела. За диагностиране на ПАЕ също така трябва да се има предвид изследване на костен мозък.

Не трябва да се започва терапия с други ESA поради риска от кръстосана реакция.

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните по отношение на имуногенната активност при подкожно приложение на Vinocrit при пациенти с риск за развитие на антияло-медирана ПАЕ, т.е. пациенти с бъбречна анемия, са недостатъчни. По тази причина при пациенти с бъбречна анемия лекарственият продукт трябва да се прилага интравенозно.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност степента на повишаване на хемоглобина трябва да е приблизително 1 g/dl (0,62 mmol/l) на месец и не трябва да надвишава 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец, с цел да се минимизира рискът за засилване на хипертонията.

#### Концентрация на хемоглобин

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, както се препоръчва в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови събития, включително инсулт, при прилагане на ESA за постигане на ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични проучвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивата, необходими за постигане на контрол върху симптомите на анемията и с цел избягване на трансфузия на кръв.

Някои пациенти с по-удължени дозови интервали (по-големи от веднъж седмично) на епоетин алфа може да не поддържат достатъчни нива на хемоглобина (вж. точка 5.1) и да имат нужда от повишаване на дозата на епоетин алфа. Нивата на хемоглобина трябва да бъдат редовно проследявани.

При пациенти на хемодиализа са се развили шънтови тромбози, особено при тези, които имат склонност към хипотония или чиито артериовенозни фистули имат усложнения (напр. стенози, аневризми и т.н.). При тези пациенти се препоръчва ранно ревизиране на шънта и антитромботичната профилактика чрез прилагане напр. на ацетилсалицилова киселина.

При отделни случаи е наблюдавана хиперкалиемия, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност трябва да се проследяват електролитите в серума. Ако се установят повишени или покачващи се нива на серумния калий, в допълнение към подходящо лечение на хиперкалиемията, трябва да се обмисли прекратяване на приложението на епоетин алфа, докато бъде коригирано серумното ниво на калия.

По време на хемодиализа често се налага увеличаване дозата на хепарина при терапия с епоетин алфа, тъй като се повишава концентрацията в клетките. Ако хепаринизацията не е оптимална е възможно запушване в диализната система.

Въз основа на наличната досега информация, коригирането на анемията с епоетин алфа при възрастни пациенти, които още не са подложени на диализа не увеличава степента на прогресия на бъбречната недостатъчност.

#### Лечение на пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия

Еритропоетините са растежни фактори, които основно стимулират образуването на еритроцити. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува становище, че епоетините могат да стимулират растежа на тумори. При няколко контролирани проучвания епоетините не са довели до повишение на общата преживяемост или до намаление на риска от прогресия на тумора при пациенти с анемия, дължаща се на раково заболяване.

При контролирани клинични проучвания приложението на епоетин алфа и ESA са довели до:

- понижаване на локорегионалния контрол при пациенти с напреднала неоплазма в областта на главата и шията, подложени на лъчелечение, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин по-високо от 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- скъсяване на общата преживяемост и повишаване на смъртността поради прогресия на заболяването към четвъртия месец при пациенти с метастатичен карцином на гърдата, подложени на химиотерапия, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишаване на риска за смърт, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l), при пациенти с активна неоплазма, които не са подложени нито на химио-, нито на лъчетерапия. ESAs не са показани за употреба при тази популация пациенти.

С оглед на изложеното по-горе, при някои клинични ситуации кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение на анемията при пациенти с карцином. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да е базирано на оценка на съотношението полза/риск, в която да участва и самият пациент, като трябва да се отчита конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий; тежестта на анемията; очакваната преживяемост; средата, в която се осъществява лечението на пациента; предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).



При онкологични пациенти, подложени на химиотерапия, когато се преценява дали лечението с епоетин алфа е подходящо, трябва да се отчита 2- до 3-седмичното закъснение между прилагането на епоетин алфа и появата на стимулираните с еритропоетина еритроцити (пациенти с риск за хемотрансфузия).

Наблюдавана е повишена честота на съдови тромботични събития (СТС) при онкологично болни, които получават стимулиращи еритропоезата средства (вж. точка 4.8). Този риск трябва внимателно да бъде преценен в сравнение с очакваната полза от лечението (с епоетин алфа), особено при раково болни с повишен риск за съдови тромботични събития като напр. затлъстяване и пациенти с анамнеза за СТС в миналото (напр. тромбоза на дълбоките вени или белодробна емболия). Едно изследователско проучване (проучването BEST) при жени с метастатичен рак на гърдата е било планирано с цел да определи дали прилагането на епоетин алфа и след корекция на анемията би могло да доведе до по-добри резултати от лечението. При това проучване честотата на фатални тромбоемболични събития е била по-висока при пациентите, получаващи епоетин алфа в сравнение с пациентите, които са получавали плацебо (вж. точка 5.1).

#### Хирургични пациенти в програма за депониране на автоложна кръв

Трябва да се спазват всички специални предупреждения и предпазни мерки, отнасящи се до програмите за депониране на автоложна кръв и особено тези за рутинно заместване на обем.

#### Пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции

При пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции, причините за анемията трябва се установят и лекуват по възможност преди началото на лечението с епоетин алфа. Тромботичните събития могат да представляват риск за тази популация и тази възможност трябва да се прецени внимателно на фона на очакваната полза от лечението при тази група пациенти.

Пациентите, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции трябва да получават адекватна анти тромботична профилактика, понеже могат да се развият тромботични и съдови събития при хирургични пациенти, особено при тези с подлежащо сърдечно-съдово заболяване. В допълнение към това, трябва да се вземат специални предпазни мерки при пациенти с предразположение за развитие на тромбоза на дълбоките вени (DVT). Допълнително при пациенти с изходен хемоглобин  $> 13 \text{ g/dl}$  ( $8,1 \text{ mmol/l}$ ) не може да се изключи възможността лечението с епоетин алфа да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития. По тази причина той не трябва да се използва при пациенти с изходен хемоглобин  $> 13 \text{ g/dl}$  ( $8,1 \text{ mmol/l}$ ).

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от  $1 \text{ mmol}$  ( $23 \text{ mg}$ ) на предварително напълнена спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Няма данни, показващи, че лечението с епоетин алфа променя метаболизма на други лекарствени продукти.

Има потенциал за взаимодействие с циклоспорин, тъй като той се свързва с еритроцитите. Ако епоетин алфа се прилага едновременно с циклоспорин, нивото в кръвта на циклоспорин трябва да се проследява и дозата на циклоспорин да се коригира при повишение на хематокрита.

Няма данни за взаимодействие между епоетин алфа и гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) или гранулоцит-макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) по отношение на хематологичната диференциация или пролиферация на проби от туморна биопсия *in vitro*.

## Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на епоетин алфа при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Следователно:

- При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност Vinocit трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск за плода.
- Не се препоръчва употребата на епоетин алфа при бременни хирургични пациентки, които участват в програма за депониране на автоложна кръв.

#### Кърмене

Не е известно дали епоетин алфа се екскретира в кърмата.

Епоетин алфа трябва да се използва с повишено внимание при кърмачки. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/прекъсне кърменето или да се продължи/прекъсне терапията с епоетин алфа, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с епоетин алфа за жената.

Не се препоръчва употребата на епоетин алфа при кърмещи хирургични пациентки, които участват в програма за депониране на автоложна кръв.

#### Фертилитет

Липсват данни относно фертилитета.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Vinocit не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

При онкологично болни и при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност най-честата нежелана реакция по време на лечението с епоетин алфа е доза-зависимото повишаване на кръвното налягане или влошаването на съществуващата хипертония. Трябва да се проследява кръвното налягане, особено в началото на лечението (вж. точка 4.4). Други чести нежелани реакции, които са били наблюдавани при клиничните проучвания с епоетин алфа, са тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия, гърчове, диария, гадене, главоболие, грипоподобно заболяване, пирексия, обрив и повръщане. Грипоподобното заболяване, включващо главоболие, артралгия, миалгия и пирексия, може да се прояви особено в началото на лечението. Честотата може да варира в зависимост от показанието (вж. таблицата по-долу).

В проучвания с удължени дозови интервали при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са неподложени на диализа, има съобщения за конгестия на дихателните пътища, включваща случаи на конгестия на горните дихателни пътища, назална конгестия и назофарингит.

Сериозните нежелани лекарствени реакции включват венозна и артериална тромбоза и емболия (вкл. някои с фатален изход), като тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия,

артериална тромбоза (вкл. миокарден инфаркт и миокардна исхемия), тромбоза на ретината и тромбоза на шънтове (вкл. диализната апаратура). Допълнително при клиничните проучвания с епоетин алфа има съобщения за мозъчносъдови инциденти (вкл. мозъчен инсулт и мозъчен кръвоизлив) и транзиторни исхемични атаки.

Има съобщения за аневризми.

Има съобщения за реакции на свръхчувствителност, вкл. случаи на обрив, уртикария, анафилактични реакции и ангионевротичен оток.

Също така по време на лечение с епоетин алфа са се развили хипертонични кризи с енцефалопатия и гърчове, които са наложили незабавна лекарска помощ и интензивно лечение при пациенти, които преди това са били с нормално кръвно налягане. Особено внимание трябва да се обръща на внезапно настъпило остро мигренозно главоболие като възможен предупредителен сигнал.

Има много редки съобщения за антитяло-медирана чиста аплазия на еритроцитите (при < 1/10 000 случая на пациентогодини) след лечение с продължителност месеци до години с еритропоетин алфа (вж. точка 4.4).

Общият профил на безопасността на епоетин алфа е оценен при 142 индивиди с хронична бъбречна недостатъчност и при 765 индивиди с онкологично заболяване, които са участвали в плацебо контролирани, двойно-слепи клинични проучвания по регистър. Нежеланите лекарствени реакции, които са били съобщени при  $\geq 0,2\%$  от лекуваните с епоетин алфа пациенти при тези проучвания, при допълнителни клинични проучвания и при постмаркетинговия опит, са изброени по-долу по системно-органи класове и по честота.

#### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Честотите се дефинират като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до < 1/10); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до < 1/100); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана лекарствена реакция</b>
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	Нечести	Тромбоцитемия (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Еритропоетин антитяло-медирана чиста аплазия на еритроцитите <sup>1</sup> Тромбоцитемия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Нарушения на имунната система</b>	С неизвестна честота	Анафилактична реакция Свръхчувствителност

<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана лекарствена реакция</b>
<b>Нарушения на нервната система</b>	Много чести	Главоболие (онкологично болни)
	Чести	Гърчове (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Главоболие (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Нечести	Инсулт Мозъчен кръвоизлив <sup>2</sup> Гърчове (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Мозъчносъдов инцидент <sup>2</sup> Хипертонична енцефалопатия Транзиторни исхемични атаки
<b>Нарушения на очите</b>	С неизвестна честота	Тромбоза на ретината
<b>Сърдечни нарушения</b>	С неизвестна честота	Миокарден инфаркт
<b>Съдови нарушения</b>	Чести	Тромбоза на дълбоките вени <sup>2</sup> (онкологично болни) Хипертония
	С неизвестна честота	Тромбоза на дълбоките вени <sup>2</sup> (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Артериална тромбоза Хипертонична криза
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	Чести	Белодробна емболия <sup>2</sup> (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Белодробна емболия <sup>2</sup> (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Много чести	Гадене
	Чести	Диария (онкологично болни) Повръщане
	Нечести	Диария (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Чести	Обрив
	С неизвестна честота	Ангионевротичен оток Уртикария
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	Много чести	Артралгия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Чести	Артралгия (онкологично болни)
	Нечести	Миалгия (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Миалгия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Вродени, фамилни и генетични нарушения</b>	С неизвестна честота	Порфирия

Системо-органични класове	Честота	Нежелана лекарствена реакция
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Много често	Пирексия (онкологично болни) Грипоподобно заболяване (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Често	Грипоподобно заболяване (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Липса на ефект от веществото Периферни отоци Пирексия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Реакции на мястото на инжектиране
<b>Изследвания</b>	С неизвестна честота	Положителни анти-еритропоетинови антитела <sup>1</sup>
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	Често	Шънтови тромбози, вкл. диализната апаратура (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)

<sup>1</sup> От клиничните проучвания не може да бъде направена оценка за честотата

<sup>2</sup> Включително случаи с фатален изход.

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l) могат да са свързани с повишен риск от сърдечно-съдови инциденти, вкл. смърт (вж. точка 4.4).

При пациенти на хемодиализа са се развили шънтови тромбози, особено при тези, които имат склонност към хипотония или чиито артериовенозни фистули имат усложнения (напр. стенози, аневризми и т.н.) (вж. точка 4.4).

##### Онкологично болни

Съобщава се за повишена честота на тромбоемболичните събития при онкологично болни, на които се прилагат ESA, включително еритропоетин алфа (вж. точка 4.4).

##### Хирургични пациенти

При пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция, с изходно ниво на хемоглобина от 10 до 13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), честотата на тромботичните/васкуларните събития (повечето от които са били тромбоза на дълбоките вени) в общата популация пациенти при клинични изпитвания е била сходна в групите, получаващи различни дози епоетин алфа и групата с плацебо, въпреки че клиничният опит е ограничен.

Освен това, при пациенти с изходно ниво на хемоглобин > 13 g/dl (8,1 mmol/l) не може да се изключи вероятността лечението с епоетин алфа да бъде свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/васкуларни събития.

##### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

#### 4.9 Предозиране

Терапевтичните граници на епоетин алфа са много широки. Предозирането на епоетин алфа може да предизвика ефекти, които са продължение на фармакологичните ефекти на хормона. Ако се установи прекомерно високо ниво на хемоглобина или на хематокрита, може да се извърши флеботомия. Трябва да се осигури допълнително поддържащо лечение според нуждите.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антианемични препарати, АТС код: B03XA01

Vinocrit е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

#### Механизъм на действие

Еритропоетинът е гликопротеин, който стимулира образуването на еритроцити от прекурсори, намиращи се в стволовите клетки в качеството си на стимулиращ митозата фактор и диференциращ хормон.

Апаратната молекулна маса на еритропоетина е 32 000 до 40 000 далтона. Протеиновата фракция на молекулата е около 58 % и се състои от 165 аминокиселини. Четирите въглехидратни вериги са свързани с протеина чрез три N-гликозидни връзки и една O-гликозидна връзка. Епоетин алфа, получен чрез генна технология е гликозилиран и идентичен по своя аминокиселинен и въглехидратен състав с ендогенния човешки еритропоетин, изолиран от урината на пациенти с анемия.

Vinocrit има най-високата възможна чистота според съвременните възможности. По-точно не се установяват остатъци от клетъчната линия, използвана за производството му, при концентрации на активната съставка, които се прилагат при хора.

#### Фармакодинамични ефекти

Биологичната ефикасност на епоетин алфа е доказана при различни животински модели *in vivo* (нормални плъхове и плъхове с анемия, полицитемични мишки). След прилагане на епоетин алфа, се увеличават броят на еритроцитите, стойностите на Hb и броят на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на <sup>59</sup>Fe.

При *in vitro* изследване (клетъчна култура от далак на мишка) след инкубиране с епоетин алфа, се наблюдава повишаване на <sup>3</sup>H-тимидиновата инкорпорация в еритроидни ядра на клетките от далак.

#### Клинична ефикасност и безопасност

С помощта на клетъчни култури от човешки костно-мозъчни клетки може да се докаже, че епоетин алфа стимулира еритропоезата специфично и не повлиява левкопоезата. Не е установено цитотоксично действие на епоетин алфа върху костно-мозъчните клетки.

721 онкологични пациенти на не-платинова химиотерапия са били включени в три плацебо контролирани проучвания, като 389 пациенти са с хематологични малигнени процеси (221 с мултиплен миелом, 144 с нехочкинов лимфом и 24 с други хематологични малигнени процеси)

и 332 пациенти със солидни тумори (172 на гърдата, 64 гинекологични, 23 на белия дроб, 22 на простатната жлеза, 21 стомашно-чревни и 30 с други видове тумори). В две големи отворени клинични проучвания са били включени 2 697 онкологично болни пациенти на не-платинова химиотерапия, от които 1 895 със солидни тумори (683 на гърдата, 260 на белия дроб, 174 гинекологични, 300 стомашно-чревни и 478 с други видове тумори) и 802 пациенти с хематологични малигнени процеси.

В проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, проведено при 375 пациенти с анемия с различни немиелоидни малигнени процеси, получаващи не-платинова химиотерапия е наблюдавано значимо намаление на свързаните с анемията последствия (напр. умора, намалена енергия и намалена активност), измерени чрез следните инструменти и скали: Функционална оценка на лечението на анемията при онкологично болни пациенти (Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An)) обща скала, FACT-An скала за уморяемост и Онкологична линейна аналогова скала (Cancer Linear Analogue Scale (CLAS)). Две други по-малки, рандомизирани, плацебо контролирани проучвания не успяват да покажат значимо подобряване на параметрите за качеството на живот, съответно, по EORTC-QLQ-C30 скалата или CLAS скалата.

Еритропоетинът е растежен фактор, който основно стимулира образуването на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани при пет големи контролирани проучвания, обхващащи общо 2 833 пациенти, от които четири са двойно-слепи плацебо контролирани и едно – отворено проучване. В проучванията са включени или пациенти, лекувани с химиотерапия (две проучвания), или са използвани популации пациенти, при които не са показани стимулиращи еритропоеза средства: анемия при пациенти с ракови заболявания, които не са на лечение с химиотерапия и пациенти с неоплазми в областта на главата и шията, подложени на лъчелечение. Таргетното ниво на хемоглобина при две от проучванията е  $> 13 \text{ g/dl}$  ( $8,1 \text{ mmol/l}$ ); при останалите три проучвания -  $12-14 \text{ g/dl}$  ( $7,5-8,7 \text{ mmol/l}$ ). При отвореното проучване не е установена разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролите. При четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват стабилна, необяснена, статистически значима свръх смъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани ракови заболявания, които получават човешки еритропоетин в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост при проучванията не може да бъде обяснен задоволително с разликите в честотата на тромбоза и свързаните усложнения между пациентите, получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, и тези от контролната група.

Извършен е също така анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 онкологично болни (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без лечение), които са били включени в 53 контролирани клинични проучвания с няколко различни епоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава оценка на коефициента на риск 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00, 1,12; 53 проучвания и 13933 пациенти), а при онкологично болните, които получават химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите също така показват и значимо повишен относителен риск за тромбоемболични събития при онкологично болните, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа и имат диабет тип 2, и ниво на хемоглобина  $\leq 11 \text{ g/dl}$ , пациентите са получили или лечение с дарбепоетин алфа за достигане на таргетно ниво на хемоглобина  $13 \text{ g/dl}$ , или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не е постигнало основната цел да демонстрира намаляване на риска от смъртност независимо от причината, сърдечно-съдова заболяемост или терминална бъбречна недостатъчност. Анализ на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95 % CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92

(1,38, 2,68), конгестивна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация поради миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), терминална бъбречна недостатъчност 1,02 (0,87, 1,18).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Бионаличността на епоетин алфа за подкожно приложение е значително по-ниска от тази на интравенозния лекарствен продукт: приблизително 20 %.

### Елиминиране

#### Интравенозно приложение

Измервания на епоетин алфа след многократно интравенозно приложение показват полуживот от приблизително 4 часа при здрави доброволци и до известна степен по-удължен полуживот при пациенти с бъбречна недостатъчност - около 5 часа. При деца е съобщен полуживот от около 6 часа.

#### Подкожно приложение

След подкожно инжектиране серумното ниво на епоетин алфа е много по-ниско от нивото, достигнато след интравенозно инжектиране. То се повишава бавно и достига пик между 12 и 18 часа след прилагане на дозата. Пикът е винаги значително по-нисък от този достигнат след интравенозно приложение (приблизително 1/20 от стойността).

Не е наблюдавано кумулиране: нивото остава същото, независимо дали се определя 24 часа след първата инжекция или 24 часа след последната инжекция.

Полуживотът при подкожно приложение е трудно да се оцени и се определя на около 24 часа.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

При някои предклинични токсикологични проучвания върху кучета и плъхове, но не и върху маймуни, приложението на епоетин алфа е свързано със субклинична костно-мозъчна фиброза (костно-мозъчната фиброза е познато усложнение при хронична бъбречна недостатъчност при хора и може да бъде свързано с вторичен хиперпаратиреоидизъм или с неизвестни фактори. Честотата на костно-мозъчна фиброза не се е повишила при проучване при пациенти на хемодиализа, които са лекувани с епоетин алфа в продължение на 3 години, в сравнение със съответстваща контролна група пациенти на хемодиализа, които не са лекувани с епоетин алфа).

При проучвания върху животни епоетин алфа показва намаляване на телесното тегло на фетуса, забавяне на процеса на осификация и повишаване на феталната смъртност, когато е прилаган седмично в дози, приблизително 20 пъти над препоръчаната седмична доза при хора. Тези изменения се обясняват като вторични вследствие намаляване на телесното тегло на майките.

Епоетин алфа не показва никакви изменения в бактериална клетъчна култура и в клетъчна култура от бозайници при изследвания за мутагенност и при *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

Не са провеждани дългосрочни изпитвания за канцерогенност. В литературата съществуват противоречиви съобщения относно това, дали еритропоетините могат да имат някаква значителна роля в туморната пролиферация. Тези съобщения се основават на *in vitro* находки от проби от човешки тумор, но не е сигурно дали имат някакво значение в клинична ситуация.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат  
Динатриев фосфат дихидрат  
Натриев хлорид  
Глицин  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции  
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)  
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

При амбулаторна употреба пациентът може да извади Vinocrit от хладилника и да го съхранява при температура под 25°C за еднократен период до 3 дни.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,3 ml разтвор в предварително напълнени спринцовки (стъкло тип I), със или без предпазител за иглата, с бутало (гума с тefлоново покритие), запечатани в блистер.

Опаковки от 1 или 6 спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Vinocrit не трябва да се използва и трябва да се изхвърли

- ако течността е оцветена или в нея се виждат плуващи частици.
- ако е нарушена целостта на опаковката.
- ако знаете или подозирате, че случайно е бил замразен или
- ако хладилникът е бил неизправен.

Предварително напълнените спринцовки са готови за употреба (вж. точка 4.2). Предварително напълнената спринцовка не трябва да се разклаца. Върху спринцовките има изпъкнало релефно градуиране с цел да може да се използва част от количеството, ако се наложи. Всеки пръстен от градуирането отговаря на обем от 0,1 ml. Продуктът е само за еднократна употреба. От всяка спринцовка вземайте само по една доза Vinocrit, като изхвърляте нежеланото количество разтвор преди инжектиране.

#### Използване на предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Предпазителят покрива иглата след инжектирането, за да се избегнат наранявания от убождане. Той не влияе на нормалното функциониране на спринцовката. Натискайте буталото бавно и равномерно до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото. Отстранете

спринцовката от пациента, като поддържате натиска върху буталото. Предпазителят ще покрие иглата при отпускането на буталото.

Използване на предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

Приложете дозата според стандартния протокол.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Австрия

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/410/005  
EU/1/07/410/006  
EU/1/07/410/031  
EU/1/07/410/032

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 28 август 2007  
Дата на последно подновяване: 18 юни 2012

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Vinocrit 4 000 IU/0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки ml от разтвора съдържа 10 000 IU епоетин алфа (epoetin alfa)\*, еквивалентни на 84,0 микрограма на ml

1 предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml съдържа 4 000 международни единици (IU), еквивалентни на 33,6 микрограма епоетин алфа. \* Произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от овариални клетки на китайски хамстер. За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (инжекция)  
Бистър, безцветен разтвор

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти:

- Лечение на анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при педиатрични и възрастни пациенти на хемодиализа и възрастни пациенти на перитонеална диализа (вж. точка 4.4).
- Лечение на тежка анемия от бъбречен произход, придружавана от клинични симптоми при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа (вж. точка 4.4).

Лечение на анемия и намаляване на необходимостта от трансфузия при възрастни пациенти на химиотерапия със солидни тумори, малигнен лимфом или мултиплен миелом и с риск от трансфузия, преценен въз основа на общото състояние на пациента (напр. сърдечно-съдов статус, анемия, съществуваща преди започване на химиотерапията).

Vinocrit може да се използва за увеличаване на добива на автоложна кръв от пациенти, включени в програмата за депониране на автоложна кръв. Прилагането му за това показание трябва да е преценено по отношение на съобщенията за риск от тромбоемболични събития. Лечението трябва да се прилага само на пациенти с умерена анемия (хемоглобин (Hb) 10-13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), без железен дефицит), ако няма възможност за депониране на кръв или то е недостатъчно, когато планираната голяма елективна операция изисква голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жени или 5 и повече единици за мъже).

Vinocrit може да се използва за намаляване на необходимостта от преливане на алогенна кръв при възрастни пациенти без железен дефицит преди голяма елективна ортопедична операция при наличие на голям риск от хемотрансфузионни усложнения. Употребата трябва да бъде ограничена предимно при пациенти с умерена анемия (Hb 10-13 g/dl или 6,2-8,1 mmol/l), които не са включени в програма за предварително вземане на автоложна кръв и се очаква умерена кръвозагуба от 900 до 1 800 ml.

Винаги трябва да се прилагат правилата на добра медицинска практика за работа с кръв при периперативни условия.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Vinocrit трябва да бъде започнато под наблюдението на лекари с опит в лечението на пациенти с горепосочените показания.

### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност:

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност лекарственият продукт трябва да се приложи интравенозно (вж. точка 4.4).

Симптомите на анемия и последствията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и съпътстващите заболявания; необходимо е лекарят да оцени индивидуалното клинично протичане и състояние на пациента.

Vinocrit трябва да се прилага за повишаване на нивото на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Трябва да се избягва повишаване на нивото на хемоглобина с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се направят съответни корекции на дозата, както е посочено. Поради интериндивидуална вариабилност, могат да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво на хемоглобина. Вариабилността на хемоглобина трябва да се контролира чрез промяна на дозата, като се има предвид таргетния диапазон за нивото на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). При педиатрични пациенти препоръчителният таргетен диапазон за нивото на хемоглобина е между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Трябва да се избягва поддържането на постоянно ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивото на хемоглобина се повишава с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или ако стойностите на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), намалете дозата на епоетин алфа с 25 %. Ако нивото на хемоглобина надхвърли 13 g/dl (8,1 mmol/l), преустановете терапията, докато спадне под 12 g/dl (7,5 mmol/l) и тогава започнете отново лечението с епоетин алфа с доза 25 % по-ниска от предходната доза.

Пациентите трябва да бъдат следени внимателно с цел да се осигури използването на най-ниската одобрена доза епоетин алфа, която осигурява адекватен контрол на анемията и на симптомите на анемия.

Стойностите на желязото трябва да бъдат изследвани преди и по време на лечението и ако е необходимо, да се добави желязо. Други причини за анемия, като дефицит на витамин В<sub>12</sub> или фолиева киселина, трябва да бъдат изключени преди началото на терапията с епоетин алфа. Липсата на повлияване при лечение с епоетин алфа може да се дължи на дефицит на желязо, фолат или витамин В<sub>12</sub>; алуминиева интоксикация; интеркурентни инфекции; възпалителни или травматични епизоди; окултно кървене; хемолиза и костно-мозъчна фиброза от всякакъв произход.

#### *Възрастни пациенти на хемодиализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

##### Коригираща фаза:

50 IU/kg 3 пъти седмично, приложени интравенозно. Когато е необходимо адаптиране на дозата, това трябва да се прави през интервали най-малко от 4 седмици. Всяка стъпка на увеличаване или намаляване на дозата трябва да бъде от 25 IU/kg 3 пъти седмично.

Поддържаща фаза:

Дозировката се адаптира, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l).

Препоръчаната обща седмична доза е между 75 и 300 IU/kg, приложени интравенозно.

Наличните клинични данни показват, че при пациенти с много ниско изходно ниво на хемоглобин (< 6 g/dl или < 3,75 mmol/l) може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти с не толкова тежка анемия в началото (Hb > 8 g/dl или > 5 mmol/l).

*Педиатрични пациенти на хемодиализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

50 IU/kg 3 пъти седмично интравенозно. Когато е необходимо адаптиране на дозата, това трябва да става постепенно със стъпка от 25 IU/kg 3 пъти седмично през интервали най-малко от 4 седмици до постигане на желаната цел.

Поддържаща фаза:

Дозировката се адаптира, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Обикновено деца под 30 kg изискват по-високи поддържащи дози отколкото деца над 30 kg и възрастни.

В клинични проучвания след 6 месечно лечение са наблюдавани следните поддържащи дози:

Тегло (kg)	Доза (IU/kg, 3 пъти седмично)	
	Медиана	Обичайна поддържаща доза
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Наличните клинични данни показват, че при педиатрични пациенти с много ниско изходно ниво на хемоглобин (< 6,8 g/dl или < 4,25 mmol/l) може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти с по-висок изходен хемоглобин (> 6,8 g/dl или > 4,25 mmol/l).

*Възрастни пациенти на перитонеална диализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

Начална доза от 50 IU/kg 2 пъти седмично, приложени интравенозно.

Поддържаща фаза:

Адаптиране на дозировката, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Поддържаща доза между 25 и 50 IU/kg 2 пъти седмично в две инжекции с равни дози.

*Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

Начална доза от 50 IU/kg 3 пъти седмично приложени интравенозно, последвана при необходимост от увеличаване на дозировката с 25 IU/kg (3 пъти седмично), докато се постигне желаната концентрация на хемоглобина (това се извършва постепенно на интервали от поне 4 седмици).

Поддържаща фаза:

Трябва да се направи подходящо адаптиране на дозата, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Удължаването на дозовите интервали може да наложи повишаване на дозата.

Максималната дозировка не трябва да надвишава 150 IU/kg 3 пъти седмично.

Пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия:

Епоетин алфа трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (т.е. концентрация на хемоглобин  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването; необходима е лекарска оценка на клиничния ход на всеки отделен пациент.

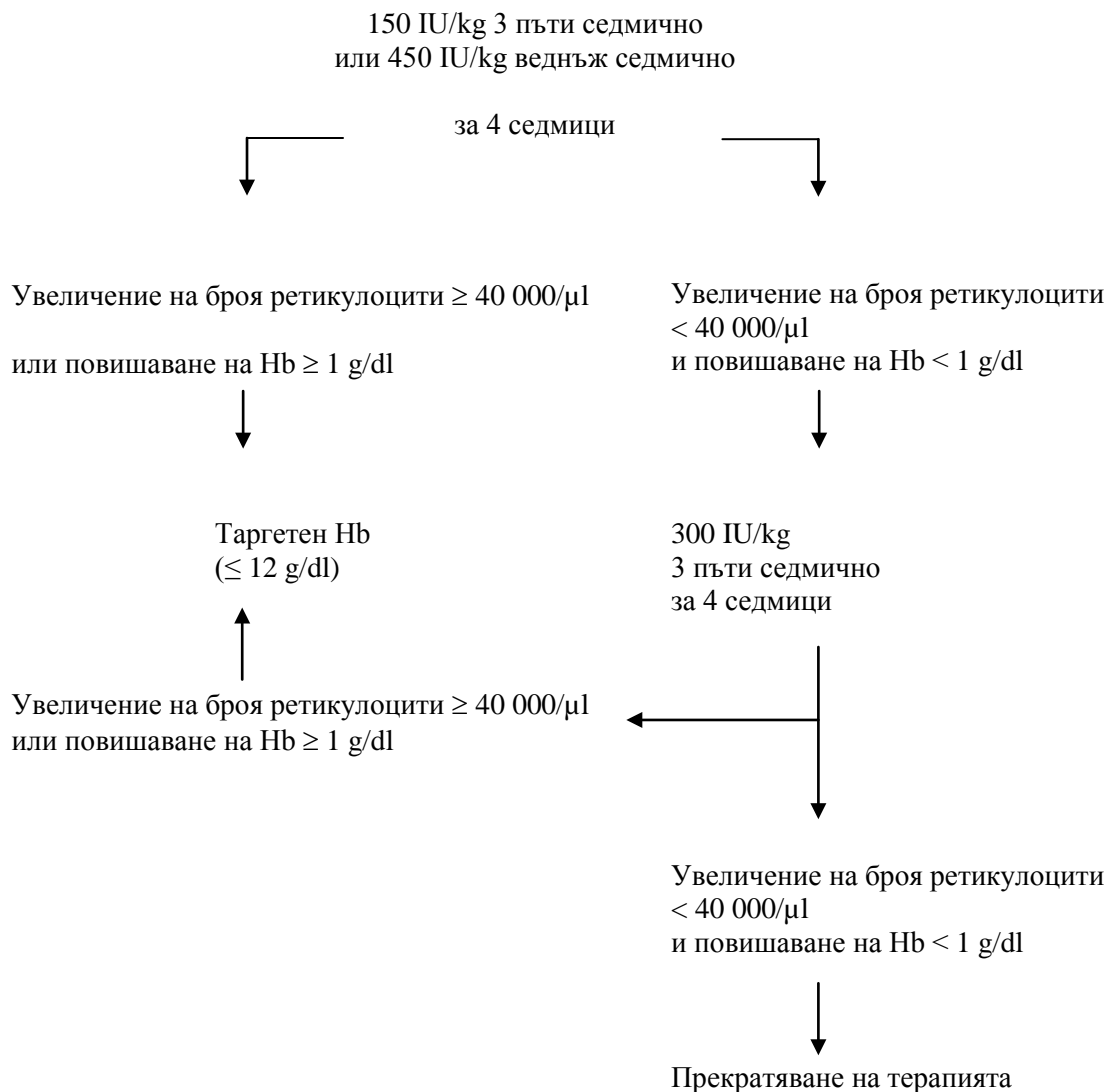
Поради интраиндивидуалната вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетният диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържането на постоянно ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l); препоръките за подходящи дозови корекции при стойности на хемоглобина, които надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l) са описани по-долу.

Лечението с епоетин алфа трябва да се продължи до един месец след приключване на химиотерапията.

Началната доза е 150 IU/kg приложена подкожно 3 пъти седмично. Алтернативно, епоетин алфа може да се прилага подкожно веднъж седмично с начална доза 450 IU/kg.

- Ако след четириседмично лечение хемоглобинът се е повишил поне с 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят на ретикулоцитите се е увеличил  $\geq 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, дозата трябва да остане 150 IU/kg 3 пъти седмично или 450 IU/kg веднъж седмично.
- Ако нивото на хемоглобина се е повишило с  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) и броят на ретикулоцитите се е увеличил  $< 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, дозата трябва да се увеличи до 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако след допълнително четириседмично лечение с 300 IU/kg 3 пъти седмично нивото на хемоглобина се е повишило с  $\geq 1$  g/dl ( $\geq 0,62$  mmol/l) или броят на ретикулоцитите се е увеличил  $\geq 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l, дозата трябва да остане 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако хемоглобинът се е повишил  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) и броят на ретикулоцитите се е увеличил с  $< 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, малко вероятно е да се получи повлияване от терапията с епоетин алфа и лечението трябва да бъде преустановено.

Препоръчаната схема на приложение е представен на следната диаграма:



Пациентите трябва да бъдат следени внимателно с цел да се осигури използването на най-ниската одобрена доза епоетин алфа, която осигурява адекватен контрол на симптомите на анемия.

Адаптиране на дозата с цел поддържане на концентрация на хемоглобина между 10 g/dl-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l):

Ако нивото на хемоглобина се повишава с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или ако стойностите на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), намалете дозата на епоетин алфа с около 25 до 50 %. Ако нивото на хемоглобина надхвърли 13 g/dl (8,1 mmol/l) преустановете терапията, докато спадне под 12 g/dl (7,5 mmol/l) и тогава започнете отново лечението с епоетин алфа с доза 25 % по-ниска от предходната.

Възрастни хирургични пациенти в програма за предварително депониране на автоложна кръв:

Vincrist трябва да се прилага интравенозно.

В периода на депониране на кръвта Vincrist трябва да се прилага след приключване на процедурата по депонирането на кръвта.

Пациентите с умерена анемия (хематокрит 33-39 %), изискващи депониране на ≥ 4 единици кръв, трябва да бъдат лекувани с Vincrist в доза 600 IU/kg телесна маса 2 пъти седмично в продължение на 3 седмици преди операцията. С прилагането на тази схема е било възможно да се изтеглят ≥ 4 единици кръв от 81 % от лекуваните с епоетин алфа пациенти в сравнение с

37 % от лекуваните с плацебо пациенти. Терапията с епоетин алфа е намалила риска за експозиция на хомоложна кръв с 50 % в сравнение с пациенти, които не получават епоетин алфа.

Всички пациенти на лечение с Vinocrit трябва да получават адекватни добавки, съдържащи желязо (напр. 200 mg перорално дневно двувалентно желязо) по време на курса на лечение. Приемът на желязо трябва да започне възможно най-рано, дори няколко седмици преди началото на депонирането на автоложна кръв, за да се достигне задоволителен железен запас преди началото на лечението с Vinocrit.

#### Възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция:

Трябва да се прилага подкожно.

Препоръчваният дозов режим е 600 IU/kg епоетин алфа, ежеседмично за три седмици (дни 21-ви, 14-ти и 7-ми) преди операцията и в деня на операцията (ден 0). Когато се налага да се съкрати времето преди операцията на по-малко от три седмици трябва да се приложат 300 IU/kg дневно епоетин алфа за 10 последователни дни преди операцията, в деня на операцията и 4 дни непосредствено след нея. Ако при провеждане на хематологични изследвания в предоперативния период хемоглобинът достигне ниво от 15 g/dl (9,38 mmol/l) или по-високо, приложението на епоетин алфа трябва да се прекрати и да не се прилагат следващи дози.

Трябва да се потвърди, че при започване на лечението пациентите нямат железен дефицит.

Всички пациенти, лекувани с епоетин алфа трябва да получават достатъчно добавки, съдържащи желязо (напр. 200 mg перорално дневно двувалентно желязо) по време на курса на лечение с епоетин алфа. Ако е възможно, приемът на желязо трябва да започне преди началото на лечението с епоетин алфа, за да се достигне задоволителен железен запас.

#### Начин на приложение

Както при всеки друг инжекционен продукт, проверете разтвора за наличие на видими частици и за промяна в цвета. Vinocrit е стерилен, но е продукт, който не съдържа консерванти и е само за еднократна употреба. Прилагайте необходимото количество.

Да не се прилага чрез интравенозна инфузия или смесен с други лекарствени продукти (моля, вижте точка 6.6 за допълнителна информация).

*Интравенозна инжекция:* за най-малко една до пет минути, в зависимост от общата доза. При пациенти на хемодиализа може да се приложи болус инжекция по време на диализната процедура чрез подходящ венозен вход в диализната линия. По друг начин инжекцията може да бъде приложена в края на диализата чрез канюлиране на фистулата, последвано от прилагане на 10 ml изотоничен физиологичен разтвор за промиване на системата и за осигуряване на пълно навлизане на продукта в кръвообращението.

При пациенти, които реагират на лечението с грипозни симптоми за предпочитане е по-бавно инжектиране.

*Подкожна инжекция:* максималния обем от 1 ml в едно място на инжектиране обикновено не трябва да се надвишава. При по-големи обеми, трябва да се избира повече от едно място на инжектиране.

Инжекциите се прилагат в областта на крайниците или предната коремна стена.

В случаите, когато лекарят прецени, че пациентът или грижещият се за него могат безопасно и ефективно да прилагат Vinocrit подкожно, трябва да се дадат инструкции за точната доза и приложението.

“Инструкции за самоинжектиране на Vinocrit” е поместена в края на листовката.



### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка б.1.
- Пациенти, които развиват придобита (чиста) аплазия на еритроцитите вследствие на лечение с някакъв еритропоетин не трябва да получават Vinocrit или друг еритропоетин (вж. точка 4.4 - Аплазия на еритроцитите).
- Неконтролирана хипертония.
- Хирургични пациенти, които по някаква причина не могат да получат подходяща антитромботична профилактика.
- Всички противопоказания, свързани с програмата за депониране на автоложна кръв, трябва да бъдат отчитани при пациенти, на които се прилага епоетин алфа.

Употребата на епоетин алфа при пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция и не участващи в програма за предварително вземане на автоложна кръв, е противопоказана при пациенти с тежка коронарна, периферна артериална, каротидна или церебро-васкуларна болест, включително пациенти със скорошен миокарден инфаркт или церебро-васкуларен инцидент.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Общи

При всички пациенти, получаващи епоетин алфа, кръвното налягане трябва внимателно да се проследява и контролира, ако е необходимо. Епоетин алфа трябва да се прилага с повишено внимание при наличие на нелекувана, недостатъчно лекувана или лошо контролирана хипертония. Възможно е да се наложи добавяне или подобряване на антихипертензивното лечение. Ако кръвното налягане не може да се контролира, лечението с епоетин алфа трябва да се прекрати.

Епоетин алфа трябва също да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия и хронична чернодробна недостатъчност.

На пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и ракови болни, които се лекуват с епоетин алфа, трябва редовно да се изследва хемоглобинът до постигане на стабилно ниво и периодично след това.

Нивата на хемоглобина трябва да се проследяват внимателно при всички пациенти поради потенциално повишения риск за тромбоемболични инциденти и за фатален изход, ако се лекуват пациенти с нива на хемоглобина над таргетните за дадено показание.

Възможно е умерено доза-зависимо покачване на броя на тромбоцитите в рамките на нормалните граници по време на лечението с епоетин алфа, което намалява по време на курса при продължителна терапия. В допълнение към това има съобщения за тромбоцитемия над нормалните граници. Препоръчва се броят на тромбоцитите да бъде редовно проследяван през първите 8 седмици от лечението.

Всички други причини за анемия (железен дефицит, хемолиза, загуба на кръв, дефицит на витамин В<sub>12</sub> или фолиева киселина) трябва да се вземат предвид и да се лекуват преди започване на терапията с епоетин алфа. В повечето случаи серумното ниво на феритин спада едновременно с повишаване на концентрацията в клетките. За да се осигури оптимално повлияване от лечението с епоетин алфа, трябва да се осигурят достатъчни железни запаси:

- добавки, съдържащи желязо, напр. 200-300 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно перорално (100-200 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно за педиатрични пациенти) се препоръчват при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, чийто ниво на феритин в серума е под 100 ng/ml;

- заместване с перорален прием на желязо 200-300 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно се препоръчва при всички онкологично болни пациенти със сатурация на трансферин под 20 %.

Всички тези допълнителни фактори за анемия трябва също внимателно да се обмислят преди да се предприеме увеличаване на дозата на епоетин алфа при онкологично болни пациенти.

Много рядко е наблюдавано развитие или обостряне на порфирия при пациенти, лекувани с епоетин алфа. Епоетин алфа трябва да се използва внимателно при пациенти с порфирия.

С цел да се подобри възможността за проследяване на стимулиращите еритропоезата средства (erythropoiesis stimulating agents – ESAs) името на приложеното стимулиращо еритропоезата средство трябва ясно да бъде записано (или указано) в картоната на пациента.

Пациентите трябва да преминават от едно ESA на друго под подходящо наблюдение.

#### Придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (ПАЕ)

Има съобщения за антияло-медирана ПАЕ след лечение с подкожно приложение на еритропоетин в продължение на месеци до години основно при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Съобщава се и за случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно се използват и епоетини. Vinocrit не е одобрен за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

При пациенти, развили внезапна липса на ефикасност, определена като намаляване на хемоглобина (1 до 2 g/dl или 0,62 до 1,25 mmol/l месечно) с увеличена нужда от кръвопреливане, трябва да се проследи броят на ретикулоцитите и да се проверят типичните причини за липса на отговор (напр. дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В<sub>12</sub>, алуминиева интоксикация, инфекция или възпаление, загуба на кръв и хемолиза).

При парадоксално спадане на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити се налага незабавно прекратяване на лечението с Vinocrit и провеждане на изследвания за търсене на антиеритропоетин антитела. За диагностиране на ПАЕ също така трябва да се има предвид изследване на костен мозък.

Не трябва да се започва терапия с други ESA поради риска от кръстосана реакция.

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните по отношение на имуногенната активност при подкожно приложение на Vinocrit при пациенти с риск за развитие на антияло-медирана ПАЕ, т.е. пациенти с бъбречна анемия, са недостатъчни. По тази причина при пациенти с бъбречна анемия лекарственият продукт трябва да се прилага интравенозно.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност степента на повишаване на хемоглобина трябва да е приблизително 1 g/dl (0,62 mmol/l) на месец и не трябва да надвишава 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец, с цел да се минимизира рискът за засилване на хипертонията.

#### Концентрация на хемоглобин

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, както се препоръчва в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови събития, включително инсулт, при прилагане на ESA за постигане на ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични проучвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивата, необходими за постигане на контрол върху симптомите на анемията и с цел избягване на трансфузия на кръв.

Някои пациенти с по-удължени дозови интервали (по-големи от веднъж седмично) на епоетин алфа може да не поддържат достатъчни нива на хемоглобина (вж. точка 5.1) и да имат нужда от повишаване на дозата на епоетин алфа. Нивата на хемоглобина трябва да бъдат редовно проследявани.

При пациенти на хемодиализа са се развили шънтови тромбози, особено при тези, които имат склонност към хипотония или чиито артериовенозни фистули имат усложнения (напр. стенози, аневризми и т.н.). При тези пациенти се препоръчва ранно ревизиране на шънта и антитромботичната профилактика чрез прилагане напр. на ацетилсалицилова киселина.

При отделни случаи е наблюдавана хиперкалиемия, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност трябва да се проследяват електролитите в серума. Ако се установят повишени или покачващи се нива на серумния калий, в допълнение към подходящо лечение на хиперкалиемията, трябва да се обмисли прекратяване на приложението на епоетин алфа, докато бъде коригирано серумното ниво на калия.

По време на хемодиализа често се налага увеличаване дозата на хепарина при терапия с епоетин алфа, тъй като се повишава концентрацията в клетките. Ако хепаринизацията не е оптимална е възможно запушване в диализната система.

Въз основа на наличната досега информация, коригирането на анемията с епоетин алфа при възрастни пациенти, които още не са подложени на диализа не увеличава степента на прогресия на бъбречната недостатъчност.

#### Лечение на пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия

Еритропоетините са растежни фактори, които основно стимулират образуването на еритроцити. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува становище, че епоетините могат да стимулират растежа на тумори. При няколко контролирани проучвания епоетините не са довели до повишение на общата преживяемост или до намаление на риска от прогресия на тумора при пациенти с анемия, дължаща се на раково заболяване.

При контролирани клинични проучвания приложението на епоетин алфа и ESA са довели до:

- понижаване на локорегионалния контрол при пациенти с напреднала неоплазма в областта на главата и шията, подложени на лъчелечение, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин по-високо от 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- скъсяване на общата преживяемост и повишаване на смъртността поради прогресия на заболяването към четвъртия месец при пациенти с метастатичен карцином на гърдата, подложени на химиотерапия, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишаване на риска за смърт, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l), при пациенти с активна неоплазма, които не са подложени нито на химио-, нито на лъчетерапия. ESAs не са показани за употреба при тази популация пациенти.

С оглед на изложеното по-горе, при някои клинични ситуации кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение на анемията при пациенти с карцином. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да е базирано на оценка на съотношението полза/риск, в която да участва и самият пациент, като трябва да се отчита конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий; тежестта на анемията; очакваната преживяемост; средата, в която се осъществява лечението на пациента; предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При онкологични пациенти, подложени на химиотерапия, когато се преценява дали лечението с епоетин алфа е подходящо, трябва да се отчита 2- до 3-седмичното закъснение между прилагането на епоетин алфа и появата на стимулираните с еритропоетина еритроцити (пациенти с риск за хемотрансфузия).

Наблюдавана е повишена честота на съдови тромботични събития (СТС) при онкологично болни, които получават стимулиращи еритропоезата средства (вж. точка 4.8). Този риск трябва внимателно да бъде преценен в сравнение с очакваната полза от лечението (с епоетин алфа), особено при раково болни с повишен риск за съдови тромботични събития като напр. затлъстяване и пациенти с анамнеза за СТС в миналото (напр. тромбоза на дълбоките вени или белодробна емболия). Едно изследователско проучване (проучването BEST) при жени с метастатичен рак на гърдата е било планирано с цел да определи дали прилагането на епоетин алфа и след корекция на анемията би могло да доведе до по-добри резултати от лечението. При това проучване честотата на фатални тромбоемболични събития е била по-висока при пациентите, получаващи епоетин алфа в сравнение с пациентите, които са получавали плацебо (вж. точка 5.1).

#### Хирургични пациенти в програма за депониране на автоложна кръв

Трябва да се спазват всички специални предупреждения и предпазни мерки, отнасящи се до програмите за депониране на автоложна кръв и особено тези за рутинно заместване на обем.

#### Пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции

При пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции, причините за анемията трябва се установят и лекуват по възможност преди началото на лечението с епоетин алфа. Тромботичните събития могат да представляват риск за тази популация и тази възможност трябва да се прецени внимателно на фона на очакваната полза от лечението при тази група пациенти.

Пациентите, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции трябва да получават адекватна антитромботична профилактика, понеже могат да се развият тромботични и съдови събития при хирургични пациенти, особено при тези с подлежащо сърдечно-съдово заболяване. В допълнение към това, трябва да се вземат специални предпазни мерки при пациенти с предразположение за развитие на тромбоза на дълбоките вени (DVT). Допълнително при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl (8,1 mmol/l) не може да се изключи възможността лечението с епоетин алфа да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития. По тази причина той не трябва да се използва при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl (8,1 mmol/l).

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на предварително напълнена спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Няма данни, показващи, че лечението с епоетин алфа променя метаболизма на други лекарствени продукти.

Има потенциал за взаимодействие с циклоспорин, тъй като той се свързва с еритроцитите. Ако епоетин алфа се прилага едновременно с циклоспорин, нивото в кръвта на циклоспорин трябва да се проследява и дозата на циклоспорин да се коригира при повишение на хематокрита.

Няма данни за взаимодействие между епоетин алфа и гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) или гранулоцит-макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) по отношение на хематологичната диференциация или пролиферация на проби от туморна биопсия *in vitro*.

## Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на епоетин алфа при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Следователно:

- При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност Vinocit трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск за плода.
- Не се препоръчва употребата на епоетин алфа при бременни хирургични пациентки, които участват в програма за депониране на автоложна кръв.

#### Кърмене

Не е известно дали епоетин алфа се екскретира в кърмата.

Епоетин алфа трябва да се използва с повишено внимание при кърмачки. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/прекъсне кърменето или да се продължи/прекъсне терапията с епоетин алфа, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с епоетин алфа за жената.

Не се препоръчва употребата на епоетин алфа при кърмещи хирургични пациентки, които участват в програма за депониране на автоложна кръв.

#### Фертилитет

Липсват данни относно фертилитета.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Vinocit не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

При онкологично болни и при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност най-честата нежелана реакция по време на лечението с епоетин алфа е доза-зависимото повишаване на кръвното налягане или влошаването на съществуващата хипертония. Трябва да се проследява кръвното налягане, особено в началото на лечението (вж. точка 4.4). Други чести нежелани реакции, които са били наблюдавани при клиничните проучвания с епоетин алфа, са тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия, гърчове, диария, гадене, главоболие, грипоподобно заболяване, пирексия, обрив и повръщане. Грипоподобното заболяване, включващо главоболие, артралгия, миалгия и пирексия, може да се прояви особено в началото на лечението. Честотата може да варира в зависимост от показанието (вж. таблицата по-долу).

В проучвания с удължени дозови интервали при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са неподложени на диализа, има съобщения за конгестия на дихателните пътища, включваща случаи на конгестия на горните дихателни пътища, назална конгестия и назофарингит.

Сериозните нежелани лекарствени реакции включват венозна и артериална тромбоза и емболия (вкл. някои с фатален изход), като тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия,

артериална тромбоза (вкл. миокарден инфаркт и миокардна исхемия), тромбоза на ретината и тромбоза на шънтове (вкл. диализната апаратура). Допълнително при клиничните проучвания с епоетин алфа има съобщения за мозъчносъдови инциденти (вкл. мозъчен инсулт и мозъчен кръвоизлив) и транзиторни исхемични атаки.

Има съобщения за аневризми.

Има съобщения за реакции на свръхчувствителност, вкл. случаи на обрив, уртикария, анафилактични реакции и ангионевротичен оток.

Също така по време на лечение с епоетин алфа са се развили хипертонични кризи с енцефалопатия и гърчове, които са наложили незабавна лекарска помощ и интензивно лечение при пациенти, които преди това са били с нормално кръвно налягане. Особено внимание трябва да се обръща на внезапно настъпило остро мигренозно главоболие като възможен предупредителен сигнал.

Има много редки съобщения за антитяло-медирана чиста аплазия на еритроцитите (при < 1/10 000 случая на пациентогодини) след лечение с продължителност месеци до години с еритропоетин алфа (вж. точка 4.4).

Общият профил на безопасността на епоетин алфа е оценен при 142 индивиди с хронична бъбречна недостатъчност и при 765 индивиди с онкологично заболяване, които са участвали в плацебо контролирани, двойно-слепи клинични проучвания по регистър. Нежеланите лекарствени реакции, които са били съобщени при  $\geq 0,2$  % от лекуваните с епоетин алфа пациенти при тези проучвания, при допълнителни клинични проучвания и при постмаркетинговия опит, са изброени по-долу по системно-органи класове и по честота.

#### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Честотите се дефинират като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до < 1/10); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до < 1/100); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана лекарствена реакция</b>
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	Нечести	Тромбоцитемия (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Еритропоетин антитяло-медирана чиста аплазия на еритроцитите <sup>1</sup> Тромбоцитемия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Нарушения на имунната система</b>	С неизвестна честота	Анафилактична реакция Свръхчувствителност

<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана лекарствена реакция</b>
<b>Нарушения на нервната система</b>	Много чести	Главоболие (онкологично болни)
	Чести	Гърчове (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Главоболие (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Нечести	Инсулт Мозъчен кръвоизлив <sup>2</sup> Гърчове (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Мозъчносъдов инцидент <sup>2</sup> Хипертонична енцефалопатия Транзиторни исхемични атаки
<b>Нарушения на очите</b>	С неизвестна честота	Тромбоза на ретината
<b>Сърдечни нарушения</b>	С неизвестна честота	Миокарден инфаркт
<b>Съдови нарушения</b>	Чести	Тромбоза на дълбоките вени <sup>2</sup> (онкологично болни) Хипертония
	С неизвестна честота	Тромбоза на дълбоките вени <sup>2</sup> (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Артериална тромбоза Хипертонична криза
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	Чести	Белодробна емболия <sup>2</sup> (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Белодробна емболия <sup>2</sup> (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Много чести	Гадене
	Чести	Диария (онкологично болни) Повръщане
	Нечести	Диария (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Чести	Обрив
	С неизвестна честота	Ангионевротичен оток Уртикария
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	Много чести	Артралгия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Чести	Артралгия (онкологично болни)
	Нечести	Миалгия (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Миалгия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Вродени, фамилни и генетични нарушения</b>	С неизвестна честота	Порфирия

Системо-органични класове	Честота	Нежелана лекарствена реакция
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Много често	Пирексия (онкологично болни) Грипоподобно заболяване (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Често	Грипоподобно заболяване (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Липса на ефект от веществото Периферни отоци Пирексия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Реакции на мястото на инжектиране
<b>Изследвания</b>	С неизвестна честота	Положителни анти-еритропоетинови антитела <sup>1</sup>
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	Често	Шънтови тромбози, вкл. диализната апаратура (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)

<sup>1</sup> От клиничните проучвания не може да бъде направена оценка за честотата

<sup>2</sup> Включително случаи с фатален изход.

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l) могат да са свързани с повишен риск от сърдечно-съдови инциденти, вкл. смърт (вж. точка 4.4).

При пациенти на хемодиализа са се развили шънтови тромбози, особено при тези, които имат склонност към хипотония или чиито артериовенозни фистули имат усложнения (напр. стенози, аневризми и т.н.) (вж. точка 4.4).

##### Онкологично болни

Съобщава се за повишена честота на тромбоемболичните събития при онкологично болни, на които се прилагат ESA, включително еритропоетин алфа (вж. точка 4.4).

##### Хирургични пациенти

При пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция, с изходно ниво на хемоглобина от 10 до 13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), честотата на тромботичните/васкуларните събития (повечето от които са били тромбоза на дълбоките вени) в общата популация пациенти при клинични изпитвания е била сходна в групите, получаващи различни дози епоетин алфа и групата с плацебо, въпреки че клиничният опит е ограничен.

Освен това, при пациенти с изходно ниво на хемоглобин > 13 g/dl (8,1 mmol/l) не може да се изключи вероятността лечението с епоетин алфа да бъде свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/васкуларни събития.

##### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за



лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## 4.9 Предозиране

Терапевтичните граници на епоетин алфа са много широки. Предозирането на епоетин алфа може да предизвика ефекти, които са продължение на фармакологичните ефекти на хормона. Ако се установи прекомерно високо ниво на хемоглобина или на хематокрита, може да се извърши флеботомия. Трябва да се осигури допълнително поддържащо лечение според нуждите.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антианемични препарати, АТС код: B03XA01

Vinocrit е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

#### Механизъм на действие

Еритропоетинът е гликопротеин, който стимулира образуването на еритроцити от прекурсори, намиращи се в стволовите клетки в качеството си на стимулиращ митозата фактор и диференциращ хормон.

Апаратната молекулна маса на еритропоетина е 32 000 до 40 000 далтона. Протеиновата фракция на молекулата е около 58 % и се състои от 165 аминокиселини. Четирите въглехидратни вериги са свързани с протеина чрез три N-гликозидни връзки и една O-гликозидна връзка. Епоетин алфа, получен чрез генна технология е гликозилиран и идентичен по своя аминокиселинен и въглехидратен състав с ендогенния човешки еритропоетин, изолиран от урината на пациенти с анемия.

Vinocrit има най-високата възможна чистота според съвременните възможности. По-точно не се установяват остатъци от клетъчната линия, използвана за производството му, при концентрации на активната съставка, които се прилагат при хора.

#### Фармакодинамични ефекти

Биологичната ефикасност на епоетин алфа е доказана при различни животински модели *in vivo* (нормални плъхове и плъхове с анемия, полицитемични мишки). След прилагане на епоетин алфа, се увеличават броят на еритроцитите, стойностите на Hb и броят на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на <sup>59</sup>Fe.

При *in vitro* изследване (клетъчна култура от далак на мишка) след инкубиране с епоетин алфа, се наблюдава повишаване на <sup>3</sup>H-тимидиновата инкорпорация в еритроидни ядра на клетките от далак.

#### Клинична ефикасност и безопасност

С помощта на клетъчни култури от човешки костно-мозъчни клетки може да се докаже, че епоетин алфа стимулира еритропоезата специфично и не повлиява левкопоезата. Не е установено цитотоксично действие на епоетин алфа върху костно-мозъчните клетки.

721 онкологични пациенти на не-платинова химиотерапия са били включени в три плацебо контролирани проучвания, като 389 пациенти са с хематологични малигнени процеси (221 с мултиплен миелом, 144 с нехочкинов лимфом и 24 с други хематологични малигнени процеси)

и 332 пациенти със солидни тумори (172 на гърдата, 64 гинекологични, 23 на белия дроб, 22 на простатната жлеза, 21 стомашно-чревни и 30 с други видове тумори). В две големи отворени клинични проучвания са били включени 2 697 онкологично болни пациенти на не-платинова химиотерапия, от които 1 895 със солидни тумори (683 на гърдата, 260 на белия дроб, 174 гинекологични, 300 стомашно-чревни и 478 с други видове тумори) и 802 пациенти с хематологични малигнени процеси.

В проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, проведено при 375 пациенти с анемия с различни немиелоидни малигнени процеси, получаващи не-платинова химиотерапия е наблюдавано значимо намаление на свързаните с анемията последствия (напр. умора, намалена енергия и намалена активност), измерени чрез следните инструменти и скали: Функционална оценка на лечението на анемията при онкологично болни пациенти (Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An)) обща скала, FACT-An скала за уморяемост и Онкологична линейна аналогова скала (Cancer Linear Analogue Scale (CLAS)). Две други по-малки, рандомизирани, плацебо контролирани проучвания не успяват да покажат значимо подобряване на параметрите за качеството на живот, съответно, по EORTC-QLQ-C30 скалата или CLAS скалата.

Еритропоетинът е растежен фактор, който основно стимулира образуването на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани при пет големи контролирани проучвания, обхващащи общо 2 833 пациенти, от които четири са двойно-слепи плацебо контролирани и едно – отворено проучване. В проучванията са включени или пациенти, лекувани с химиотерапия (две проучвания), или са използвани популации пациенти, при които не са показани стимулиращи еритропоезата средства: анемия при пациенти с ракови заболявания, които не са на лечение с химиотерапия и пациенти с неоплазми в областта на главата и шията, подложени на лъчелечение. Таргетното ниво на хемоглобина при две от проучванията е  $> 13 \text{ g/dl}$  ( $8,1 \text{ mmol/l}$ ); при останалите три проучвания -  $12-14 \text{ g/dl}$  ( $7,5-8,7 \text{ mmol/l}$ ). При отвореното проучване не е установена разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролите. При четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват стабилна, необяснена, статистически значима свръх смъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани ракови заболявания, които получават човешки еритропоетин в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост при проучванията не може да бъде обяснен задоволително с разликите в честотата на тромбоза и свързаните усложнения между пациентите, получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, и тези от контролната група.

Извършен е също така анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 онкологично болни (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без лечение), които са били включени в 53 контролирани клинични проучвания с няколко различни епоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава оценка на коефициента на риск 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00, 1,12; 53 проучвания и 13933 пациенти), а при онкологично болните, които получават химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите също така показват и значимо повишен относителен риск за тромбоемболични събития при онкологично болните, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа и имат диабет тип 2, и ниво на хемоглобина  $\leq 11 \text{ g/dl}$ , пациентите са получили или лечение с дарбепоедин алфа за достигане на таргетно ниво на хемоглобина  $13 \text{ g/dl}$ , или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не е постигнало основната цел да демонстрира намаляване на риска от смъртност независимо от причината, сърдечно-съдова заболяемост или терминална бъбречна недостатъчност. Анализ на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95 % CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92

(1,38, 2,68), конгестивна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация поради миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), терминална бъбречна недостатъчност 1,02 (0,87, 1,18).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Бионаличността на епоетин алфа за подкожно приложение е значително по-ниска от тази на интравенозния лекарствен продукт: приблизително 20 %.

### Елиминиране

#### Интравенозно приложение

Измервания на епоетин алфа след многократно интравенозно приложение показват полуживот от приблизително 4 часа при здрави доброволци и до известна степен по-удължен полуживот при пациенти с бъбречна недостатъчност - около 5 часа. При деца е съобщен полуживот от около 6 часа.

#### Подкожно приложение

След подкожно инжектиране серумното ниво на епоетин алфа е много по-ниско от нивото, достигнато след интравенозно инжектиране. То се повишава бавно и достига пик между 12 и 18 часа след прилагане на дозата. Пикът е винаги значително по-нисък от този достигнат след интравенозно приложение (приблизително 1/20 от стойността).

Не е наблюдавано кумулиране: нивото остава същото, независимо дали се определя 24 часа след първата инжекция или 24 часа след последната инжекция.

Полуживотът при подкожно приложение е трудно да се оцени и се определя на около 24 часа.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

При някои предклинични токсикологични проучвания върху кучета и плъхове, но не и върху маймуни, приложението на епоетин алфа е свързано със субклинична костно-мозъчна фиброза (костно-мозъчната фиброза е познато усложнение при хронична бъбречна недостатъчност при хора и може да бъде свързано с вторичен хиперпаратиреоидизъм или с неизвестни фактори. Честотата на костно-мозъчна фиброза не се е повишила при проучване при пациенти на хемодиализа, които са лекувани с епоетин алфа в продължение на 3 години, в сравнение със съответстваща контролна група пациенти на хемодиализа, които не са лекувани с епоетин алфа).

При проучвания върху животни епоетин алфа показва намаляване на телесното тегло на фетуса, забавяне на процеса на осификация и повишаване на феталната смъртност, когато е прилаган седмично в дози, приблизително 20 пъти над препоръчаната седмична доза при хора. Тези изменения се обясняват като вторични вследствие намаляване на телесното тегло на майките.

Епоетин алфа не показва никакви изменения в бактериална клетъчна култура и в клетъчна култура от бозайници при изследвания за мутагенност и при *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

Не са провеждани дългосрочни изпитвания за канцерогенност. В литературата съществуват противоречиви съобщения относно това, дали еритропоетините могат да имат някаква значителна роля в туморната пролиферация. Тези съобщения се основават на *in vitro* находки от проби от човешки тумор, но не е сигурно дали имат някакво значение в клинична ситуация.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат  
Динатриев фосфат дихидрат  
Натриев хлорид  
Глицин  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции  
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)  
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

При амбулаторна употреба пациентът може да извади Vinocrit от хладилника и да го съхранява при температура под 25°C за еднократен период до 3 дни.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,4 ml разтвор в предварително напълнени спринцовки (стъкло тип I), със или без предпазител за иглата, с бутало (гума с тефлоново покритие), запечатани в блистер.

Опаковки от 1 или 6 спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Vinocrit не трябва да се използва и трябва да се изхвърли

- ако течността е оцветена или в нея се виждат плуващи частици.
- ако е нарушена целостта на опаковката.
- ако знаете или подозирате, че случайно е бил замразен или
- ако хладилникът е бил неизправен.

Предварително напълнените спринцовки са готови за употреба (вж. точка 4.2). Предварително напълнената спринцовка не трябва да се разклаца. Върху спринцовките има изпъкнало релефно градуиране с цел да може да се използва част от количеството, ако се наложи. Всеки пръстен от градуирането отговаря на обем от 0,1 ml. Продуктът е само за еднократна употреба. От всяка спринцовка вземайте само по една доза Vinocrit, като изхвърляте нежеланото количество разтвор преди инжектиране.

#### Използване на предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Предпазителят покрива иглата след инжектирането, за да се избегнат наранявания от убождане. Той не влияе на нормалното функциониране на спринцовката. Натискайте буталото бавно и равномерно до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото. Отстранете

спринцовката от пациента, като поддържате натиска върху буталото. Предпазителят ще покрие иглата при отпускането на буталото.

Използване на предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

Приложете дозата според стандартния протокол.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Австрия

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/410/007  
EU/1/07/410/008  
EU/1/07/410/033  
EU/1/07/410/034

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 28 август 2007  
Дата на последно подновяване: 18 юни 2012

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vinocrit 5 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от разтвора съдържа 10 000 IU епоетин алфа (epoetin alfa)\*, еквивалентни на 84,0 микрограма на ml

1 предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml съдържа 5 000 международни единици (IU), еквивалентни на 42,0 микрограма епоетин алфа. \* Произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от овариални клетки на китайски хамстер. За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (инжекция)  
Бистър, безцветен разтвор

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти:

- Лечение на анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при педиатрични и възрастни пациенти на хемодиализа и възрастни пациенти на перитонеална диализа (вж. точка 4.4).
- Лечение на тежка анемия от бъбречен произход, придружавана от клинични симптоми при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа (вж. точка 4.4).

Лечение на анемия и намаляване на необходимостта от трансфузия при възрастни пациенти на химиотерапия със солидни тумори, малигнен лимфом или мултиплен миелом и с риск от трансфузия, преценен въз основа на общото състояние на пациента (напр. сърдечно-съдов статус, анемия, съществуваща преди започване на химиотерапията).

Vinocrit може да се използва за увеличаване на добива на автоложна кръв от пациенти, включени в програмата за депониране на автоложна кръв. Прилагането му за това показание трябва да е преценено по отношение на съобщенията за риск от тромбоемболични събития. Лечението трябва да се прилага само на пациенти с умерена анемия (хемоглобин (Hb) 10-13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), без железен дефицит), ако няма възможност за депониране на кръв или то е недостатъчно, когато планираната голяма елективна операция изисква голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жени или 5 и повече единици за мъже).

Vinocrit може да се използва за намаляване на необходимостта от преливане на алогенна кръв при възрастни пациенти без железен дефицит преди голяма елективна ортопедична операция при наличие на голям риск от хемотрансфузионни усложнения. Употребата трябва да бъде ограничена предимно при пациенти с умерена анемия (Hb 10-13 g/dl или 6,2-8,1 mmol/l), които не са включени в програма за предварително вземане на автоложна кръв и се очаква умерена кръвозагуба от 900 до 1 800 ml.

Винаги трябва да се прилагат правилата на добра медицинска практика за работа с кръв при периперативни условия.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Vinocrit трябва да бъде започнато под наблюдението на лекари с опит в лечението на пациенти с горепосочените показания.

### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност:

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност лекарственият продукт трябва да се приложи интравенозно (вж. точка 4.4).

Симптомите на анемия и последствията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и съпътстващите заболявания; необходимо е лекарят да оцени индивидуалното клинично протичане и състояние на пациента.

Vinocrit трябва да се прилага за повишаване на нивото на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Трябва да се избягва повишаване на нивото на хемоглобина с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се направят съответни корекции на дозата, както е посочено. Поради интериндивидуална вариабилност, могат да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво на хемоглобина. Вариабилността на хемоглобина трябва да се контролира чрез промяна на дозата, като се има предвид таргетния диапазон за нивото на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). При педиатрични пациенти препоръчителният таргетен диапазон за нивото на хемоглобина е между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Трябва да се избягва поддържането на постоянно ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивото на хемоглобина се повишава с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или ако стойностите на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), намалете дозата на епоетин алфа с 25 %. Ако нивото на хемоглобина надхвърли 13 g/dl (8,1 mmol/l), преустановете терапията, докато спадне под 12 g/dl (7,5 mmol/l) и тогава започнете отново лечението с епоетин алфа с доза 25 % по-ниска от предходната доза.

Пациентите трябва да бъдат следени внимателно с цел да се осигури използването на най-ниската одобрена доза епоетин алфа, която осигурява адекватен контрол на анемията и на симптомите на анемия.

Стойностите на желязото трябва да бъдат изследвани преди и по време на лечението и ако е необходимо, да се добави желязо. Други причини за анемия, като дефицит на витамин В<sub>12</sub> или фолиева киселина, трябва да бъдат изключени преди началото на терапията с епоетин алфа. Липсата на повлияване при лечение с епоетин алфа може да се дължи на дефицит на желязо, фолат или витамин В<sub>12</sub>; алуминиева интоксикация; интеркурентни инфекции; възпалителни или травматични епизоди; окултно кървене; хемолиза и костно-мозъчна фиброза от всякакъв произход.

#### *Възрастни пациенти на хемодиализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

#### Коригираща фаза:

50 IU/kg 3 пъти седмично, приложени интравенозно. Когато е необходимо адаптиране на дозата, това трябва да се прави през интервали най-малко от 4 седмици. Всяка стъпка на увеличаване или намаляване на дозата трябва да бъде от 25 IU/kg 3 пъти седмично.

Поддържаща фаза:

Дозировката се адаптира, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l).

Препоръчаната обща седмична доза е между 75 и 300 IU/kg, приложени интравенозно.

Наличните клинични данни показват, че при пациенти с много ниско изходно ниво на хемоглобин (< 6 g/dl или < 3,75 mmol/l) може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти с не толкова тежка анемия в началото (Hb > 8 g/dl или > 5 mmol/l).

*Педиатрични пациенти на хемодиализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

50 IU/kg 3 пъти седмично интравенозно. Когато е необходимо адаптиране на дозата, това трябва да става постепенно със стъпка от 25 IU/kg 3 пъти седмично през интервали най-малко от 4 седмици до постигане на желаната цел.

Поддържаща фаза:

Дозировката се адаптира, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Обикновено деца под 30 kg изискват по-високи поддържащи дози отколкото деца над 30 kg и възрастни.

В клинични проучвания след 6 месечно лечение са наблюдавани следните поддържащи дози:

Тегло (kg)	Доза (IU/kg, 3 пъти седмично)	
	Медиана	Обичайна поддържаща доза
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Наличните клинични данни показват, че при педиатрични пациенти с много ниско изходно ниво на хемоглобин (< 6,8 g/dl или < 4,25 mmol/l) може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти с по-висок изходен хемоглобин (> 6,8 g/dl или > 4,25 mmol/l).

*Възрастни пациенти на перитонеална диализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

Начална доза от 50 IU/kg 2 пъти седмично, приложени интравенозно.

Поддържаща фаза:

Адаптиране на дозировката, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Поддържаща доза между 25 и 50 IU/kg 2 пъти седмично в две инжекции с равни дози.

*Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

Начална доза от 50 IU/kg 3 пъти седмично приложени интравенозно, последвана при необходимост от увеличаване на дозировката с 25 IU/kg (3 пъти седмично), докато се постигне желаната концентрация на хемоглобина (това се извършва постепенно на интервали от поне 4 седмици).



Поддържаща фаза:

Трябва да се направи подходящо адаптиране на дозата, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Удължаването на дозовите интервали може да наложи повишаване на дозата.

Максималната дозировка не трябва да надвишава 150 IU/kg 3 пъти седмично.

Пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия:

Епоетин алфа трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (т.е. концентрация на хемоглобин  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването; необходима е лекарска оценка на клиничния ход на всеки отделен пациент.

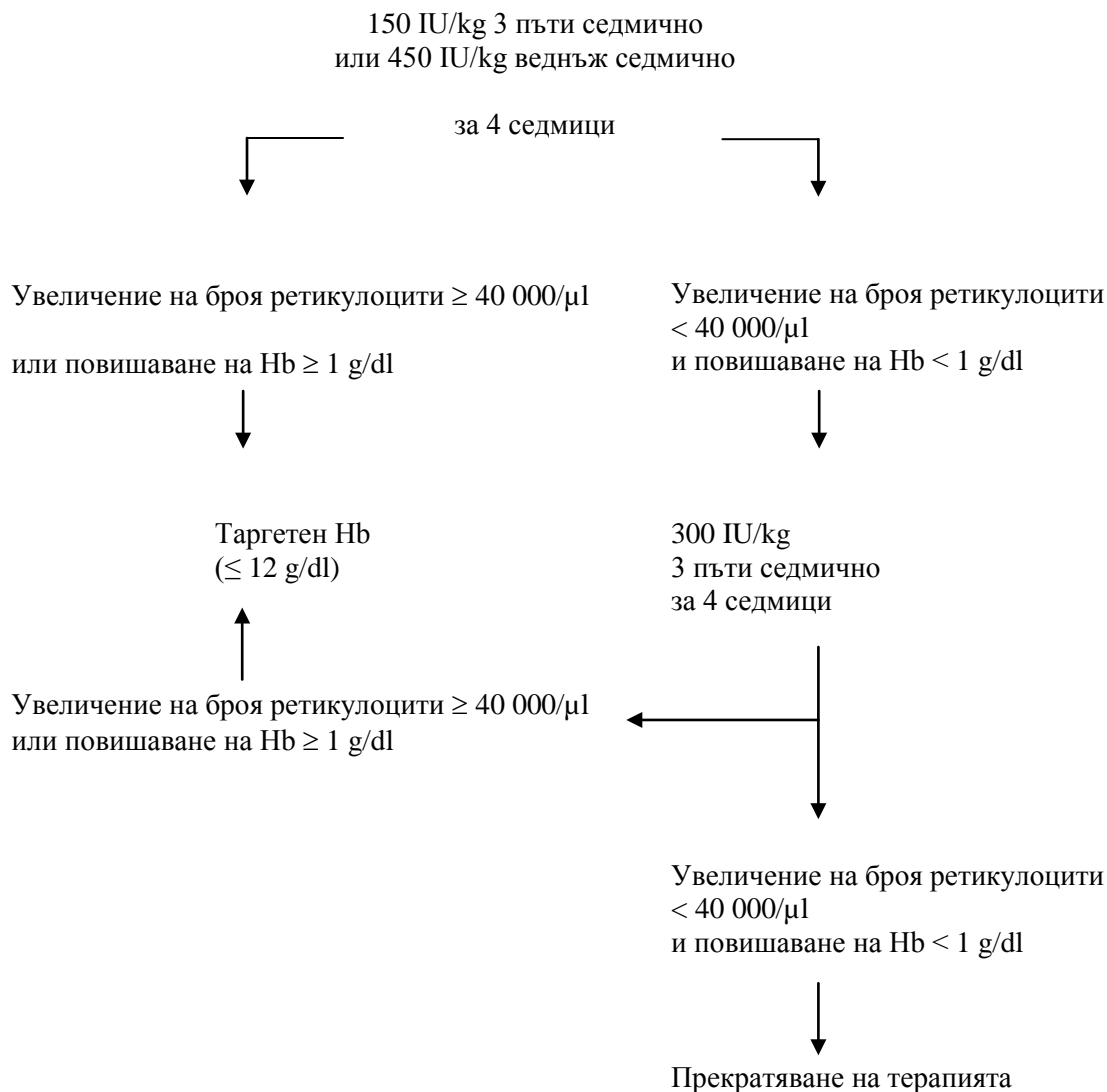
Поради интраиндивидуалната вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетният диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържането на постоянно ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l); препоръките за подходящи дозови корекции при стойности на хемоглобина, които надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l) са описани по-долу.

Лечението с епоетин алфа трябва да се продължи до един месец след приключване на химиотерапията.

Началната доза е 150 IU/kg приложена подкожно 3 пъти седмично. Алтернативно, епоетин алфа може да се прилага подкожно веднъж седмично с начална доза 450 IU/kg.

- Ако след четириседмично лечение хемоглобинът се е повишил поне с 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят на ретикулоцитите се е увеличил  $\geq 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, дозата трябва да остане 150 IU/kg 3 пъти седмично или 450 IU/kg веднъж седмично.
- Ако нивото на хемоглобина се е повишило с  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) и броят на ретикулоцитите се е увеличил  $< 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, дозата трябва да се увеличи до 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако след допълнително четириседмично лечение с 300 IU/kg 3 пъти седмично нивото на хемоглобина се е повишило с  $\geq 1$  g/dl ( $\geq 0,62$  mmol/l) или броят на ретикулоцитите се е увеличил  $\geq 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l, дозата трябва да остане 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако хемоглобинът се е повишил  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) и броят на ретикулоцитите се е увеличил с  $< 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, малко вероятно е да се получи повлияване от терапията с епоетин алфа и лечението трябва да бъде преустановено.

Препоръчаната схема на приложение е представен на следната диаграма:



Пациентите трябва да бъдат следени внимателно с цел да се осигури използването на най-ниската одобрена доза епоетин алфа, която осигурява адекватен контрол на симптомите на анемия.

Адаптиране на дозата с цел поддържане на концентрация на хемоглобина между 10 g/dl-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l):

Ако нивото на хемоглобина се повишава с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или ако стойностите на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), намалете дозата на епоетин алфа с около 25 до 50 %. Ако нивото на хемоглобина надхвърли 13 g/dl (8,1 mmol/l) преустановете терапията, докато спадне под 12 g/dl (7,5 mmol/l) и тогава започнете отново лечението с епоетин алфа с доза 25 % по-ниска от предходната.

Възрастни хирургични пациенти в програма за предварително депониране на автоложна кръв:

Vincrist трябва да се прилага интравенозно.

В периода на депониране на кръвта Vincrist трябва да се прилага след приключване на процедурата по депонирането на кръвта.

Пациентите с умерена анемия (хематокрит 33-39 %), изискващи депониране на ≥ 4 единици кръв, трябва да бъдат лекувани с Vincrist в доза 600 IU/kg телесна маса 2 пъти седмично в продължение на 3 седмици преди операцията. С прилагането на тази схема е било възможно да се изтеглят ≥ 4 единици кръв от 81 % от лекуваните с епоетин алфа пациенти в сравнение с

37 % от лекуваните с плацебо пациенти. Терапията с епоетин алфа е намалила риска за експозиция на хомоложна кръв с 50 % в сравнение с пациенти, които не получават епоетин алфа.

Всички пациенти на лечение с Vinocrit трябва да получават адекватни добавки, съдържащи желязо (напр. 200 mg перорално дневно двувалентно желязо) по време на курса на лечение. Приемът на желязо трябва да започне възможно най-рано, дори няколко седмици преди началото на депонирането на автоложна кръв, за да се достигне задоволителен железен запас преди началото на лечението с Vinocrit.

#### Възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция:

Трябва да се прилага подкожно.

Препоръчваният дозов режим е 600 IU/kg епоетин алфа, ежеседмично за три седмици (дни 21-ви, 14-ти и 7-ми) преди операцията и в деня на операцията (ден 0). Когато се налага да се съкрати времето преди операцията на по-малко от три седмици трябва да се приложат 300 IU/kg дневно епоетин алфа за 10 последователни дни преди операцията, в деня на операцията и 4 дни непосредствено след нея. Ако при провеждане на хематологични изследвания в предоперативния период хемоглобинът достигне ниво от 15 g/dl (9,38 mmol/l) или по-високо, приложението на епоетин алфа трябва да се прекрати и да не се прилагат следващи дози.

Трябва да се потвърди, че при започване на лечението пациентите нямат железен дефицит.

Всички пациенти, лекувани с епоетин алфа трябва да получават достатъчно добавки, съдържащи желязо (напр. 200 mg перорално дневно двувалентно желязо) по време на курса на лечение с епоетин алфа. Ако е възможно, приемът на желязо трябва да започне преди началото на лечението с епоетин алфа, за да се достигне задоволителен железен запас.

#### Начин на приложение

Както при всеки друг инжекционен продукт, проверете разтвора за наличие на видими частици и за промяна в цвета. Vinocrit е стерилен, но е продукт, който не съдържа консерванти и е само за еднократна употреба. Прилагайте необходимото количество.

Да не се прилага чрез интравенозна инфузия или смесен с други лекарствени продукти (моля, вижте точка 6.6 за допълнителна информация).

*Интравенозна инжекция:* за най-малко една до пет минути, в зависимост от общата доза. При пациенти на хемодиализа може да се приложи болус инжекция по време на диализната процедура чрез подходящ венозен вход в диализната линия. По друг начин инжекцията може да бъде приложена в края на диализата чрез канюлиране на фистулата, последвано от прилагане на 10 ml изотоничен физиологичен разтвор за промиване на системата и за осигуряване на пълно навлизане на продукта в кръвообращението.

При пациенти, които реагират на лечението с грипиподобни симптоми за предпочитане е по-бавно инжектиране.

*Подкожна инжекция:* максималния обем от 1 ml в едно място на инжектиране обикновено не трябва да се надвишава. При по-големи обеми, трябва да се избира повече от едно място на инжектиране.

Инжекциите се прилагат в областта на крайниците или предната коремна стена.

В случаите, когато лекарят прецени, че пациентът или грижещият се за него могат безопасно и ефективно да прилагат Vinocrit подкожно, трябва да се дадат инструкции за точната доза и приложението.

“Инструкции за самоинжектиране на Vinocrit” е поместена в края на листовката.

### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка б.1.
- Пациенти, които развиват придобита (чиста) аплазия на еритроцитите вследствие на лечение с някакъв еритропоетин не трябва да получават Vinocrit или друг еритропоетин (вж. точка 4.4 - Аплазия на еритроцитите).
- Неконтролирана хипертония.
- Хирургични пациенти, които по някаква причина не могат да получат подходяща антитромботична профилактика.
- Всички противопоказания, свързани с програмата за депониране на автоложна кръв, трябва да бъдат отчитани при пациенти, на които се прилага епоетин алфа.

Употребата на епоетин алфа при пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция и не участващи в програма за предварително вземане на автоложна кръв, е противопоказана при пациенти с тежка коронарна, периферна артериална, каротидна или церебро-васкуларна болест, включително пациенти със скорошен миокарден инфаркт или церебро-васкуларен инцидент.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Общи

При всички пациенти, получаващи епоетин алфа, кръвното налягане трябва внимателно да се проследява и контролира, ако е необходимо. Епоетин алфа трябва да се прилага с повишено внимание при наличие на нелекувана, недостатъчно лекувана или лошо контролирана хипертония. Възможно е да се наложи добавяне или подобряване на антихипертензивното лечение. Ако кръвното налягане не може да се контролира, лечението с епоетин алфа трябва да се прекрати.

Епоетин алфа трябва също да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия и хронична чернодробна недостатъчност.

На пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и ракови болни, които се лекуват с епоетин алфа, трябва редовно да се изследва хемоглобинът до постигане на стабилно ниво и периодично след това.

Нивата на хемоглобина трябва да се проследяват внимателно при всички пациенти поради потенциално повишения риск за тромбоемболични инциденти и за фатален изход, ако се лекуват пациенти с нива на хемоглобина над таргетните за дадено показание.

Възможно е умерено доза-зависимо покачване на броя на тромбоцитите в рамките на нормалните граници по време на лечението с епоетин алфа, което намалява по време на курса при продължителна терапия. В допълнение към това има съобщения за тромбоцитемия над нормалните граници. Препоръчва се броят на тромбоцитите да бъде редовно проследяван през първите 8 седмици от лечението.

Всички други причини за анемия (железен дефицит, хемолиза, загуба на кръв, дефицит на витамин В<sub>12</sub> или фолиева киселина) трябва да се вземат предвид и да се лекуват преди започване на терапията с епоетин алфа. В повечето случаи серумното ниво на феритин спада едновременно с повишаване на концентрацията в клетките. За да се осигури оптимално повлияване от лечението с епоетин алфа, трябва да се осигурят достатъчни железни запаси:

- добавки, съдържащи желязо, напр. 200-300 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно перорално (100-200 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно за педиатрични пациенти) се препоръчват при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, чийто ниво на феритин в серума е под 100 ng/ml;

- заместване с перорален прием на желязо 200-300 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно се препоръчва при всички онкологично болни пациенти със сатурация на трансферин под 20 %.

Всички тези допълнителни фактори за анемия трябва също внимателно да се обмислят преди да се предприеме увеличаване на дозата на епоетин алфа при онкологично болни пациенти.

Много рядко е наблюдавано развитие или обостряне на порфирия при пациенти, лекувани с епоетин алфа. Епоетин алфа трябва да се използва внимателно при пациенти с порфирия.

С цел да се подобри възможността за проследяване на стимулиращите еритропоезата средства (erythropoiesis stimulating agents – ESAs) името на приложеното стимулиращо еритропоезата средство трябва ясно да бъде записано (или указано) в картоната на пациента.

Пациентите трябва да преминават от едно ESA на друго под подходящо наблюдение.

#### Придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (ПАЕ)

Има съобщения за антияло-медирана ПАЕ след лечение с подкожно приложение на еритропоетин в продължение на месеци до години основно при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Съобщава се и за случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно се използват и епоетини. Vinocrit не е одобрен за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

При пациенти, развили внезапна липса на ефикасност, определена като намаляване на хемоглобина (1 до 2 g/dl или 0,62 до 1,25 mmol/l месечно) с увеличена нужда от кръвопреливане, трябва да се проследи броят на ретикулоцитите и да се проверят типичните причини за липса на отговор (напр. дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В<sub>12</sub>, алуминиева интоксикация, инфекция или възпаление, загуба на кръв и хемолиза).

При парадоксално спадане на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити се налага незабавно прекратяване на лечението с Vinocrit и провеждане на изследвания за търсене на антиеритропоетин антитела. За диагностиране на ПАЕ също така трябва да се има предвид изследване на костен мозък.

Не трябва да се започва терапия с други ESA поради риска от кръстосана реакция.

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните по отношение на имуногенната активност при подкожно приложение на Vinocrit при пациенти с риск за развитие на антияло-медирана ПАЕ, т.е. пациенти с бъбречна анемия, са недостатъчни. По тази причина при пациенти с бъбречна анемия лекарственият продукт трябва да се прилага интравенозно.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност степента на повишаване на хемоглобина трябва да е приблизително 1 g/dl (0,62 mmol/l) на месец и не трябва да надвишава 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец, с цел да се минимизира рискът за засилване на хипертонията.

#### Концентрация на хемоглобин

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, както се препоръчва в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови събития, включително инсулт, при прилагане на ESA за постигане на ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични проучвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивата, необходими за постигане на контрол върху симптомите на анемията и с цел избягване на трансфузия на кръв.

Някои пациенти с по-удължени дозови интервали (по-големи от веднъж седмично) на епоетин алфа може да не поддържат достатъчни нива на хемоглобина (вж. точка 5.1) и да имат нужда от повишаване на дозата на епоетин алфа. Нивата на хемоглобина трябва да бъдат редовно проследявани.

При пациенти на хемодиализа са се развили шънтови тромбози, особено при тези, които имат склонност към хипотония или чиито артериовенозни фистули имат усложнения (напр. стенози, аневризми и т.н.). При тези пациенти се препоръчва ранно ревизиране на шънта и антитромботичната профилактика чрез прилагане напр. на ацетилсалицилова киселина.

При отделни случаи е наблюдавана хиперкалиемия, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност трябва да се проследяват електролитите в серума. Ако се установят повишени или покачващи се нива на серумния калий, в допълнение към подходящо лечение на хиперкалиемията, трябва да се обмисли прекратяване на приложението на епоетин алфа, докато бъде коригирано серумното ниво на калия.

По време на хемодиализа често се налага увеличаване дозата на хепарина при терапия с епоетин алфа, тъй като се повишава концентрацията в клетките. Ако хепаринизацията не е оптимална е възможно запушване в диализната система.

Въз основа на наличната досега информация, коригирането на анемията с епоетин алфа при възрастни пациенти, които още не са подложени на диализа не увеличава степента на прогресия на бъбречната недостатъчност.

#### Лечение на пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия

Еритропоетините са растежни фактори, които основно стимулират образуването на еритроцити. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува становище, че епоетините могат да стимулират растежа на тумори. При няколко контролирани проучвания епоетините не са довели до повишение на общата преживяемост или до намаление на риска от прогресия на тумора при пациенти с анемия, дължаща се на раково заболяване.

При контролирани клинични проучвания приложението на епоетин алфа и ESA са довели до:

- понижаване на локорегионалния контрол при пациенти с напреднала неоплазма в областта на главата и шията, подложени на лъчелечение, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин по-високо от 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- скъсяване на общата преживяемост и повишаване на смъртността поради прогресия на заболяването към четвъртия месец при пациенти с метастатичен карцином на гърдата, подложени на химиотерапия, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишаване на риска за смърт, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l), при пациенти с активна неоплазма, които не са подложени нито на химио-, нито на лъчетерапия. ESAs не са показани за употреба при тази популация пациенти.

С оглед на изложеното по-горе, при някои клинични ситуации кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение на анемията при пациенти с карцином. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да е базирано на оценка на съотношението полза/риск, в която да участва и самият пациент, като трябва да се отчита конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий; тежестта на анемията; очакваната преживяемост; средата, в която се осъществява лечението на пациента; предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При онкологични пациенти, подложени на химиотерапия, когато се преценява дали лечението с епоетин алфа е подходящо, трябва да се отчита 2- до 3-седмичното закъснение между прилагането на епоетин алфа и появата на стимулираните с еритропоетина еритроцити (пациенти с риск за хемотрансфузия).

Наблюдавана е повишена честота на съдови тромботични събития (СТС) при онкологично болни, които получават стимулиращи еритропоезата средства (вж. точка 4.8). Този риск трябва внимателно да бъде преценен в сравнение с очакваната полза от лечението (с епоетин алфа), особено при раково болни с повишен риск за съдови тромботични събития като напр. затлъстяване и пациенти с анамнеза за СТС в миналото (напр. тромбоза на дълбоките вени или белодробна емболия). Едно изследователско проучване (проучването BEST) при жени с метастатичен рак на гърдата е било планирано с цел да определи дали прилагането на епоетин алфа и след корекция на анемията би могло да доведе до по-добри резултати от лечението. При това проучване честотата на фатални тромбоемболични събития е била по-висока при пациентите, получаващи епоетин алфа в сравнение с пациентите, които са получавали плацебо (вж. точка 5.1).

#### Хирургични пациенти в програма за депониране на автоложна кръв

Трябва да се спазват всички специални предупреждения и предпазни мерки, отнасящи се до програмите за депониране на автоложна кръв и особено тези за рутинно заместване на обем.

#### Пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции

При пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции, причините за анемията трябва се установят и лекуват по възможност преди началото на лечението с епоетин алфа. Тромботичните събития могат да представляват риск за тази популация и тази възможност трябва да се прецени внимателно на фона на очакваната полза от лечението при тази група пациенти.

Пациентите, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции трябва да получават адекватна анти тромботична профилактика, понеже могат да се развият тромботични и съдови събития при хирургични пациенти, особено при тези с подлежащо сърдечно-съдово заболяване. В допълнение към това, трябва да се вземат специални предпазни мерки при пациенти с предразположение за развитие на тромбоза на дълбоките вени (DVT). Допълнително при пациенти с изходен хемоглобин  $> 13 \text{ g/dl}$  ( $8,1 \text{ mmol/l}$ ) не може да се изключи възможността лечението с епоетин алфа да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития. По тази причина той не трябва да се използва при пациенти с изходен хемоглобин  $> 13 \text{ g/dl}$  ( $8,1 \text{ mmol/l}$ ).

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от  $1 \text{ mmol}$  ( $23 \text{ mg}$ ) на предварително напълнена спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Няма данни, показващи, че лечението с епоетин алфа променя метаболизма на други лекарствени продукти.

Има потенциал за взаимодействие с циклоспорин, тъй като той се свързва с еритроцитите. Ако епоетин алфа се прилага едновременно с циклоспорин, нивото в кръвта на циклоспорин трябва да се проследява и дозата на циклоспорин да се коригира при повишение на хематокрита.

Няма данни за взаимодействие между епоетин алфа и гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) или гранулоцит-макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) по отношение на хематологичната диференциация или пролиферация на проби от туморна биопсия *in vitro*.

## Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на епоетин алфа при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Следователно:

- При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност Vinocit трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск за плода.
- Не се препоръчва употребата на епоетин алфа при бременни хирургични пациентки, които участват в програма за депониране на автоложна кръв.

#### Кърмене

Не е известно дали епоетин алфа се екскретира в кърмата.

Епоетин алфа трябва да се използва с повишено внимание при кърмачки. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/прекъсне кърменето или да се продължи/прекъсне терапията с епоетин алфа, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с епоетин алфа за жената.

Не се препоръчва употребата на епоетин алфа при кърмещи хирургични пациентки, които участват в програма за депониране на автоложна кръв.

#### Фертилитет

Липсват данни относно фертилитета.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Vinocit не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

При онкологично болни и при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност най-честата нежелана реакция по време на лечението с епоетин алфа е доза-зависимото повишаване на кръвното налягане или влошаването на съществуващата хипертония. Трябва да се проследява кръвното налягане, особено в началото на лечението (вж. точка 4.4). Други чести нежелани реакции, които са били наблюдавани при клиничните проучвания с епоетин алфа, са тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия, гърчове, диария, гадене, главоболие, грипоподобно заболяване, пирексия, обрив и повръщане. Грипоподобното заболяване, включващо главоболие, артралгия, миалгия и пирексия, може да се прояви особено в началото на лечението. Честотата може да варира в зависимост от показанието (вж. таблицата по-долу).

В проучвания с удължени дозови интервали при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са неподложени на диализа, има съобщения за конгестия на дихателните пътища, включваща случаи на конгестия на горните дихателни пътища, назална конгестия и назофарингит.

Сериозните нежелани лекарствени реакции включват венозна и артериална тромбоза и емболия (вкл. някои с фатален изход), като тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия,



артериална тромбоза (вкл. миокарден инфаркт и миокардна исхемия), тромбоза на ретината и тромбоза на шънтове (вкл. диализната апаратура). Допълнително при клиничните проучвания с епоетин алфа има съобщения за мозъчносъдови инциденти (вкл. мозъчен инсулт и мозъчен кръвоизлив) и транзиторни исхемични атаки.

Има съобщения за аневризми.

Има съобщения за реакции на свръхчувствителност, вкл. случаи на обрив, уртикария, анафилактични реакции и ангионевротичен оток.

Също така по време на лечение с епоетин алфа са се развили хипертонични кризи с енцефалопатия и гърчове, които са наложили незабавна лекарска помощ и интензивно лечение при пациенти, които преди това са били с нормално кръвно налягане. Особено внимание трябва да се обръща на внезапно настъпило остро мигренозно главоболие като възможен предупредителен сигнал.

Има много редки съобщения за антитяло-медирана чиста аплазия на еритроцитите (при < 1/10 000 случая на пациентогодини) след лечение с продължителност месеци до години с еритропоетин алфа (вж. точка 4.4).

Общият профил на безопасността на епоетин алфа е оценен при 142 индивиди с хронична бъбречна недостатъчност и при 765 индивиди с онкологично заболяване, които са участвали в плацебо контролирани, двойно-слепи клинични проучвания по регистър. Нежеланите лекарствени реакции, които са били съобщени при  $\geq 0,2$  % от лекуваните с епоетин алфа пациенти при тези проучвания, при допълнителни клинични проучвания и при постмаркетинговия опит, са изброени по-долу по системно-органи класове и по честота.

#### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Честотите се дефинират като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до < 1/10); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до < 1/100); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана лекарствена реакция</b>
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	Нечести	Тромбоцитемия (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Еритропоетин антитяло-медирана чиста аплазия на еритроцитите <sup>1</sup> Тромбоцитемия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Нарушения на имунната система</b>	С неизвестна честота	Анафилактична реакция Свръхчувствителност

<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана лекарствена реакция</b>
<b>Нарушения на нервната система</b>	Много чести	Главоболие (онкологично болни)
	Чести	Гърчове (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Главоболие (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Нечести	Инсулт Мозъчен кръвоизлив <sup>2</sup> Гърчове (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Мозъчносъдов инцидент <sup>2</sup> Хипертонична енцефалопатия Транзиторни исхемични атаки
<b>Нарушения на очите</b>	С неизвестна честота	Тромбоза на ретината
<b>Сърдечни нарушения</b>	С неизвестна честота	Миокарден инфаркт
<b>Съдови нарушения</b>	Чести	Тромбоза на дълбоките вени <sup>2</sup> (онкологично болни) Хипертония
	С неизвестна честота	Тромбоза на дълбоките вени <sup>2</sup> (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Артериална тромбоза Хипертонична криза
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	Чести	Белодробна емболия <sup>2</sup> (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Белодробна емболия <sup>2</sup> (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Много чести	Гадене
	Чести	Диария (онкологично болни) Повръщане
	Нечести	Диария (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Чести	Обрив
	С неизвестна честота	Ангионевротичен оток Уртикария
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	Много чести	Артралгия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Чести	Артралгия (онкологично болни)
	Нечести	Миалгия (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Миалгия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Вродени, фамилни и генетични нарушения</b>	С неизвестна честота	Порфирия

Системо-органи класове	Честота	Нежелана лекарствена реакция
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Много чести	Пирексия (онкологично болни) Грипоподобно заболяване (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Чести	Грипоподобно заболяване (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Липса на ефект от веществото Периферни отоци Пирексия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Реакции на мястото на инжектиране
<b>Изследвания</b>	С неизвестна честота	Положителни анти-еритропоетинови антитела <sup>1</sup>
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	Чести	Шънтови тромбози, вкл. диализната апаратура (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)

<sup>1</sup> От клиничните проучания не може да бъде направена оценка за честотата

<sup>2</sup> Включително случаи с фатален изход.

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l) могат да са свързани с повишен риск от сърдечно-съдови инциденти, вкл. смърт (вж. точка 4.4).

При пациенти на хемодиализа са се развили шънтови тромбози, особено при тези, които имат склонност към хипотония или чиито артериовенозни фистули имат усложнения (напр. стенози, аневризми и т.н.) (вж. точка 4.4).

##### Онкологично болни

Съобщава се за повишена честота на тромбоемболичните събития при онкологично болни, на които се прилагат ESA, включително еритропоетин алфа (вж. точка 4.4).

##### Хирургични пациенти

При пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция, с изходно ниво на хемоглобина от 10 до 13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), честотата на тромботичните/васкуларните събития (повечето от които са били тромбоза на дълбоките вени) в общата популация пациенти при клинични изпитвания е била сходна в групите, получаващи различни дози епоетин алфа и групата с плацебо, въпреки че клиничният опит е ограничен.

Освен това, при пациенти с изходно ниво на хемоглобин > 13 g/dl (8,1 mmol/l) не може да се изключи вероятността лечението с епоетин алфа да бъде свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/васкуларни събития.

##### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

#### 4.9 Предозиране

Терапевтичните граници на епоетин алфа са много широки. Предозирането на епоетин алфа може да предизвика ефекти, които са продължение на фармакологичните ефекти на хормона. Ако се установи прекомерно високо ниво на хемоглобина или на хематокрита, може да се извърши флеботомия. Трябва да се осигури допълнително поддържащо лечение според нуждите.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антианемични препарати, АТС код: B03XA01

Vinocrit е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

#### Механизъм на действие

Еритропоетинът е гликопротеин, който стимулира образуването на еритроцити от прекурсори, намиращи се в стволовите клетки в качеството си на стимулиращ митозата фактор и диференциращ хормон.

Апаратната молекулна маса на еритропоетина е 32 000 до 40 000 далтона. Протеиновата фракция на молекулата е около 58 % и се състои от 165 аминокиселини. Четирите въглехидратни вериги са свързани с протеина чрез три N-гликозидни връзки и една O-гликозидна връзка. Епоетин алфа, получен чрез генна технология е гликозилиран и идентичен по своя аминокиселинен и въглехидратен състав с ендегенния човешки еритропоетин, изолиран от урината на пациенти с анемия.

Vinocrit има най-високата възможна чистота според съвременните възможности. По-точно не се установяват остатъци от клетъчната линия, използвана за производството му, при концентрации на активната съставка, които се прилагат при хора.

#### Фармакодинамични ефекти

Биологичната ефикасност на епоетин алфа е доказана при различни животински модели *in vivo* (нормални плъхове и плъхове с анемия, полицитемични мишки). След прилагане на епоетин алфа, се увеличават броят на еритроцитите, стойностите на Hb и броят на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на <sup>59</sup>Fe.

При *in vitro* изследване (клетъчна култура от далак на мишка) след инкубиране с епоетин алфа, се наблюдава повишаване на <sup>3</sup>H-тимидиновата инкорпорация в еритроидни ядра на клетките от далак.

#### Клинична ефикасност и безопасност

С помощта на клетъчни култури от човешки костно-мозъчни клетки може да се докаже, че епоетин алфа стимулира еритропоезата специфично и не повлиява левкопоезата. Не е установено цитотоксично действие на епоетин алфа върху костно-мозъчните клетки.

721 онкологични пациенти на не-платинова химиотерапия са били включени в три плацебо контролирани проучвания, като 389 пациенти са с хематологични малигнени процеси (221 с мултиплен миелом, 144 с нехочкинов лимфом и 24 с други хематологични малигнени процеси)

и 332 пациенти със солидни тумори (172 на гърдата, 64 гинекологични, 23 на белия дроб, 22 на простатната жлеза, 21 стомашно-чревни и 30 с други видове тумори). В две големи отворени клинични проучвания са били включени 2 697 онкологично болни пациенти на не-платинова химиотерапия, от които 1 895 със солидни тумори (683 на гърдата, 260 на белия дроб, 174 гинекологични, 300 стомашно-чревни и 478 с други видове тумори) и 802 пациенти с хематологични малигнени процеси.

В проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, проведено при 375 пациенти с анемия с различни немиелоидни малигнени процеси, получаващи не-платинова химиотерапия е наблюдавано значимо намаление на свързаните с анемията последствия (напр. умора, намалена енергия и намалена активност), измерени чрез следните инструменти и скали: Функционална оценка на лечението на анемията при онкологично болни пациенти (Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An)) обща скала, FACT-An скала за уморяемост и Онкологична линейна аналогова скала (Cancer Linear Analogue Scale (CLAS)). Две други по-малки, рандомизирани, плацебо контролирани проучвания не успяват да покажат значимо подобряване на параметрите за качеството на живот, съответно, по EORTC-QLQ-C30 скалата или CLAS скалата.

Еритропоетинът е растежен фактор, който основно стимулира образуването на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани при пет големи контролирани проучвания, обхващащи общо 2 833 пациенти, от които четири са двойно-слепи плацебо контролирани и едно – отворено проучване. В проучванията са включени или пациенти, лекувани с химиотерапия (две проучвания), или са използвани популации пациенти, при които не са показани стимулиращи еритропоеза средства: анемия при пациенти с ракови заболявания, които не са на лечение с химиотерапия и пациенти с неоплазми в областта на главата и шията, подложени на лъчелечение. Таргетното ниво на хемоглобина при две от проучванията е  $> 13 \text{ g/dl}$  ( $8,1 \text{ mmol/l}$ ); при останалите три проучвания -  $12-14 \text{ g/dl}$  ( $7,5-8,7 \text{ mmol/l}$ ). При отвореното проучване не е установена разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролите. При четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват стабилна, необяснена, статистически значима свръх смъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани ракови заболявания, които получават човешки еритропоетин в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост при проучванията не може да бъде обяснен задоволително с разликите в честотата на тромбоза и свързаните усложнения между пациентите, получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, и тези от контролната група.

Извършен е също така анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 онкологично болни (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без лечение), които са били включени в 53 контролирани клинични проучвания с няколко различни еритропоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава оценка на коефициента на риск 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00, 1,12; 53 проучвания и 13933 пациенти), а при онкологично болните, които получават химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите също така показват и значимо повишен относителен риск за тромбоемболични събития при онкологично болните, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа и имат диабет тип 2, и ниво на хемоглобина  $\leq 11 \text{ g/dl}$ , пациентите са получили или лечение с дарбепоедин алфа за достигане на таргетно ниво на хемоглобина  $13 \text{ g/dl}$ , или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не е постигнало основната цел да демонстрира намаляване на риска от смъртност независимо от причината, сърдечно-съдова заболеваемост или терминална бъбречна недостатъчност. Анализ на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95 % CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92

(1,38, 2,68), конгестивна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация поради миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), терминална бъбречна недостатъчност 1,02 (0,87, 1,18).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Бионаличността на епоетин алфа за подкожно приложение е значително по-ниска от тази на интравенозния лекарствен продукт: приблизително 20 %.

### Елиминиране

#### Интравенозно приложение

Измервания на епоетин алфа след многократно интравенозно приложение показват полуживот от приблизително 4 часа при здрави доброволци и до известна степен по-удължен полуживот при пациенти с бъбречна недостатъчност - около 5 часа. При деца е съобщен полуживот от около 6 часа.

#### Подкожно приложение

След подкожно инжектиране серумното ниво на епоетин алфа е много по-ниско от нивото, достигнато след интравенозно инжектиране. То се повишава бавно и достига пик между 12 и 18 часа след прилагане на дозата. Пикът е винаги значително по-нисък от този достигнат след интравенозно приложение (приблизително 1/20 от стойността).

Не е наблюдавано кумулиране: нивото остава същото, независимо дали се определя 24 часа след първата инжекция или 24 часа след последната инжекция.

Полуживотът при подкожно приложение е трудно да се оцени и се определя на около 24 часа.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

При някои предклинични токсикологични проучвания върху кучета и плъхове, но не и върху маймуни, приложението на епоетин алфа е свързано със субклинична костно-мозъчна фиброза (костно-мозъчната фиброза е познато усложнение при хронична бъбречна недостатъчност при хора и може да бъде свързано с вторичен хиперпаратиреоидизъм или с неизвестни фактори. Честотата на костно-мозъчна фиброза не се е повишила при проучване при пациенти на хемодиализа, които са лекувани с епоетин алфа в продължение на 3 години, в сравнение със съответстваща контролна група пациенти на хемодиализа, които не са лекувани с епоетин алфа).

При проучвания върху животни епоетин алфа показва намаляване на телесното тегло на фетуса, забавяне на процеса на осификация и повишаване на феталната смъртност, когато е прилаган седмично в дози, приблизително 20 пъти над препоръчаната седмична доза при хора. Тези изменения се обясняват като вторични вследствие намаляване на телесното тегло на майките.

Епоетин алфа не показва никакви изменения в бактериална клетъчна култура и в клетъчна култура от бозайници при изследвания за мутагенност и при *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

Не са провеждани дългосрочни изпитвания за канцерогенност. В литературата съществуват противоречиви съобщения относно това, дали еритропоетините могат да имат някаква значителна роля в туморната пролиферация. Тези съобщения се основават на *in vitro* находки от проби от човешки тумор, но не е сигурно дали имат някакво значение в клинична ситуация.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат  
Динатриев фосфат дихидрат  
Натриев хлорид  
Глицин  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции  
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)  
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

При амбулаторна употреба пациентът може да извади Vinocrit от хладилника и да го съхранява при температура под 25°C за еднократен период до 3 дни.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,5 ml разтвор в предварително напълнени спринцовки (стъкло тип I), със или без предпазител за иглата, с бутало (гума с тефлоново покритие), запечатани в блистер.

Опаковки от 1 или 6 спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Vinocrit не трябва да се използва и трябва да се изхвърли

- ако течността е оцветена или в нея се виждат плуващи частици.
- ако е нарушена целостта на опаковката.
- ако знаете или подозирате, че случайно е бил замразен или
- ако хладилникът е бил неизправен.

Предварително напълнените спринцовки са готови за употреба (вж. точка 4.2). Предварително напълнената спринцовка не трябва да се разклаца. Върху спринцовките има изпъкнало релефно градуиране с цел да може да се използва част от количеството, ако се наложи. Всеки пръстен от градуирането отговаря на обем от 0,1 ml. Продуктът е само за еднократна употреба. От всяка спринцовка вземайте само по една доза Vinocrit, като изхвърляте нежеланото количество разтвор преди инжектиране.

#### Използване на предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Предпазителят покрива иглата след инжектирането, за да се избегнат наранявания от убождане. Той не влияе на нормалното функциониране на спринцовката. Натискайте буталото бавно и равномерно до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото. Отстранете

спринцовката от пациента, като поддържате натиска върху буталото. Предпазителят ще покрие иглата при отпускането на буталото.

Използване на предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

Приложете дозата според стандартния протокол.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Австрия

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/410/009  
EU/1/07/410/010  
EU/1/07/410/035  
EU/1/07/410/036

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 28 август 2007  
Дата на последно подновяване: 18 юни 2012

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>



## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vinocrit 6 000 IU/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от разтвора съдържа 10 000 IU епоетин алфа (epoetin alfa)\*, еквивалентни на 84,0 микрограма на ml

1 предварително напълнена спринцовка от 0,6 ml съдържа 6 000 международни единици (IU), еквивалентни на 50,4 микрограма епоетин алфа. \* Произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от овариални клетки на китайски хамстер.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (инжекция)

Бистър, безцветен разтвор

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти:

- Лечение на анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при педиатрични и възрастни пациенти на хемодиализа и възрастни пациенти на перитонеална диализа (вж. точка 4.4).
- Лечение на тежка анемия от бъбречен произход, придружавана от клинични симптоми при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа (вж. точка 4.4).

Лечение на анемия и намаляване на необходимостта от трансфузия при възрастни пациенти на химиотерапия със солидни тумори, малигнен лимфом или мултиплен миелом и с риск от трансфузия, преценен въз основа на общото състояние на пациента (напр. сърдечно-съдов статус, анемия, съществуваща преди започване на химиотерапията).

Vinocrit може да се използва за увеличаване на добива на автоложна кръв от пациенти, включени в програмата за депониране на автоложна кръв. Прилагането му за това показание трябва да е преценено по отношение на съобщенията за риск от тромбоемболични събития. Лечението трябва да се прилага само на пациенти с умерена анемия (хемоглобин (Hb) 10-13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), без железен дефицит), ако няма възможност за депониране на кръв или то е недостатъчно, когато планираната голяма елективна операция изисква голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жени или 5 и повече единици за мъже).

Vinocrit може да се използва за намаляване на необходимостта от преливане на алогенна кръв при възрастни пациенти без железен дефицит преди голяма елективна ортопедична операция при наличие на голям риск от хемотрансфузионни усложнения. Употребата трябва да бъде ограничена предимно при пациенти с умерена анемия (Hb 10-13 g/dl или 6,2-8,1 mmol/l), които не са включени в програма за предварително вземане на автоложна кръв и се очаква умерена кръвозагуба от 900 до 1 800 ml.

Винаги трябва да се прилагат правилата на добра медицинска практика за работа с кръв при периперативни условия.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Vinocrit трябва да бъде започнато под наблюдението на лекари с опит в лечението на пациенти с горепосочените показания.

### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност:

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност лекарственият продукт трябва да се приложи интравенозно (вж. точка 4.4).

Симптомите на анемия и последствията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и съпътстващите заболявания; необходимо е лекарят да оцени индивидуалното клинично протичане и състояние на пациента.

Vinocrit трябва да се прилага за повишаване на нивото на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Трябва да се избягва повишаване на нивото на хемоглобина с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се направят съответни корекции на дозата, както е посочено. Поради интериндивидуална вариабилност, могат да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво на хемоглобина. Вариабилността на хемоглобина трябва да се контролира чрез промяна на дозата, като се има предвид таргетния диапазон за нивото на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). При педиатрични пациенти препоръчителният таргетен диапазон за нивото на хемоглобина е между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Трябва да се избягва поддържането на постоянно ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивото на хемоглобина се повишава с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или ако стойностите на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), намалете дозата на епоетин алфа с 25 %. Ако нивото на хемоглобина надхвърли 13 g/dl (8,1 mmol/l), преустановете терапията, докато спадне под 12 g/dl (7,5 mmol/l) и тогава започнете отново лечението с епоетин алфа с доза 25 % по-ниска от предходната доза.

Пациентите трябва да бъдат следени внимателно с цел да се осигури използването на най-ниската одобрена доза епоетин алфа, която осигурява адекватен контрол на анемията и на симптомите на анемия.

Стойностите на желязото трябва да бъдат изследвани преди и по време на лечението и ако е необходимо, да се добави желязо. Други причини за анемия, като дефицит на витамин В<sub>12</sub> или фолиева киселина, трябва да бъдат изключени преди началото на терапията с епоетин алфа. Липсата на повлияване при лечение с епоетин алфа може да се дължи на дефицит на желязо, фолат или витамин В<sub>12</sub>; алуминиева интоксикация; интеркурентни инфекции; възпалителни или травматични епизоди; окултно кървене; хемолиза и костно-мозъчна фиброза от всякакъв произход.

#### *Възрастни пациенти на хемодиализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

##### Коригираща фаза:

50 IU/kg 3 пъти седмично, приложени интравенозно. Когато е необходимо адаптиране на дозата, това трябва да се прави през интервали най-малко от 4 седмици. Всяка стъпка на увеличаване или намаляване на дозата трябва да бъде от 25 IU/kg 3 пъти седмично.

Поддържаща фаза:

Дозировката се адаптира, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l).

Препоръчаната обща седмична доза е между 75 и 300 IU/kg, приложени интравенозно.

Наличните клинични данни показват, че при пациенти с много ниско изходно ниво на хемоглобин (< 6 g/dl или < 3,75 mmol/l) може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти с не толкова тежка анемия в началото (Hb > 8 g/dl или > 5 mmol/l).

*Педиатрични пациенти на хемодиализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

50 IU/kg 3 пъти седмично интравенозно. Когато е необходимо адаптиране на дозата, това трябва да става постепенно със стъпка от 25 IU/kg 3 пъти седмично през интервали най-малко от 4 седмици до постигане на желаната цел.

Поддържаща фаза:

Дозировката се адаптира, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Обикновено деца под 30 kg изискват по-високи поддържащи дози отколкото деца над 30 kg и възрастни.

В клинични проучвания след 6 месечно лечение са наблюдавани следните поддържащи дози:

Тегло (kg)	Доза (IU/kg, 3 пъти седмично)	
	Медиана	Обичайна поддържаща доза
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Наличните клинични данни показват, че при педиатрични пациенти с много ниско изходно ниво на хемоглобин (< 6,8 g/dl или < 4,25 mmol/l) може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти с по-висок изходен хемоглобин (> 6,8 g/dl или > 4,25 mmol/l).

*Възрастни пациенти на перитонеална диализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

Начална доза от 50 IU/kg 2 пъти седмично, приложени интравенозно.

Поддържаща фаза:

Адаптиране на дозировката, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Поддържаща доза между 25 и 50 IU/kg 2 пъти седмично в две инжекции с равни дози.

*Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

Начална доза от 50 IU/kg 3 пъти седмично приложени интравенозно, последвана при необходимост от увеличаване на дозировката с 25 IU/kg (3 пъти седмично), докато се постигне желаната концентрация на хемоглобина (това се извършва постепенно на интервали от поне 4 седмици).

Поддържаща фаза:

Трябва да се направи подходящо адаптиране на дозата, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Удължаването на дозовите интервали може да наложи повишаване на дозата.

Максималната дозировка не трябва да надвишава 150 IU/kg 3 пъти седмично.

Пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия:

Епоетин алфа трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (т.е. концентрация на хемоглобин  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването; необходима е лекарска оценка на клиничния ход на всеки отделен пациент.

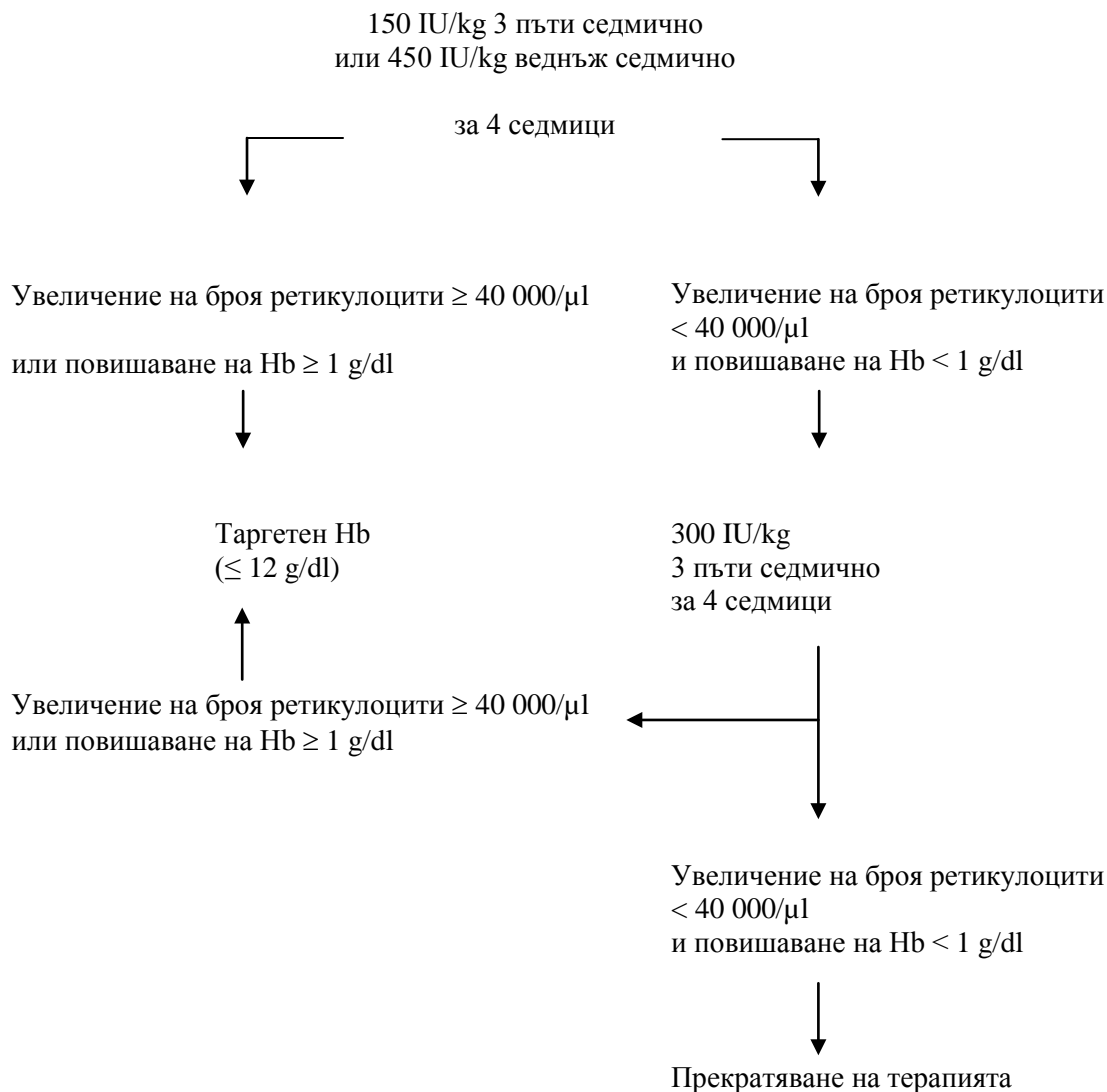
Поради интраиндивидуалната вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетният диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържането на постоянно ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l); препоръките за подходящи дозови корекции при стойности на хемоглобина, които надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l) са описани по-долу.

Лечението с епоетин алфа трябва да се продължи до един месец след приключване на химиотерапията.

Началната доза е 150 IU/kg приложена подкожно 3 пъти седмично. Алтернативно, епоетин алфа може да се прилага подкожно веднъж седмично с начална доза 450 IU/kg.

- Ако след четириседмично лечение хемоглобинът се е повишил поне с 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят на ретикулоцитите се е увеличил  $\geq 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, дозата трябва да остане 150 IU/kg 3 пъти седмично или 450 IU/kg веднъж седмично.
- Ако нивото на хемоглобина се е повишило с  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) и броят на ретикулоцитите се е увеличил  $< 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, дозата трябва да се увеличи до 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако след допълнително четириседмично лечение с 300 IU/kg 3 пъти седмично нивото на хемоглобина се е повишило с  $\geq 1$  g/dl ( $\geq 0,62$  mmol/l) или броят на ретикулоцитите се е увеличил  $\geq 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l, дозата трябва да остане 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако хемоглобинът се е повишил  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) и броят на ретикулоцитите се е увеличил с  $< 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, малко вероятно е да се получи повлияване от терапията с епоетин алфа и лечението трябва да бъде преустановено.

Препоръчаната схема на приложение е представен на следната диаграма:



Пациентите трябва да бъдат следени внимателно с цел да се осигури използването на най-ниската одобрена доза епоетин алфа, която осигурява адекватен контрол на симптомите на анемия.

Адаптиране на дозата с цел поддържане на концентрация на хемоглобина между 10 g/dl-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l):

Ако нивото на хемоглобина се повишава с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или ако стойностите на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), намалете дозата на епоетин алфа с около 25 до 50 %. Ако нивото на хемоглобина надхвърли 13 g/dl (8,1 mmol/l) преустановете терапията, докато спадне под 12 g/dl (7,5 mmol/l) и тогава започнете отново лечението с епоетин алфа с доза 25 % по-ниска от предходната.

Възрастни хирургични пациенти в програма за предварително депониране на автоложна кръв:

Vincrist трябва да се прилага интравенозно.

В периода на депониране на кръвта Vincrist трябва да се прилага след приключване на процедурата по депонирането на кръвта.

Пациентите с умерена анемия (хематокрит 33-39 %), изискващи депониране на  $\geq 4$  единици кръв, трябва да бъдат лекувани с Vincrist в доза 600 IU/kg телесна маса 2 пъти седмично в продължение на 3 седмици преди операцията. С прилагането на тази схема е било възможно да се изтеглят  $\geq 4$  единици кръв от 81 % от лекуваните с епоетин алфа пациенти в сравнение с

37 % от лекуваните с плацебо пациенти. Терапията с епоетин алфа е намалила риска за експозиция на хомоложна кръв с 50 % в сравнение с пациенти, които не получават епоетин алфа.

Всички пациенти на лечение с Vinocrit трябва да получават адекватни добавки, съдържащи желязо (напр. 200 mg перорално дневно двувалентно желязо) по време на курса на лечение. Приемът на желязо трябва да започне възможно най-рано, дори няколко седмици преди началото на депонирането на автоложна кръв, за да се достигне задоволителен железен запас преди началото на лечението с Vinocrit.

#### Възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция:

Трябва да се прилага подкожно.

Препоръчваният дозов режим е 600 IU/kg епоетин алфа, ежеседмично за три седмици (дни 21-ви, 14-ти и 7-ми) преди операцията и в деня на операцията (ден 0). Когато се налага да се съкрати времето преди операцията на по-малко от три седмици трябва да се приложат 300 IU/kg дневно епоетин алфа за 10 последователни дни преди операцията, в деня на операцията и 4 дни непосредствено след нея. Ако при провеждане на хематологични изследвания в предоперативния период хемоглобинът достигне ниво от 15 g/dl (9,38 mmol/l) или по-високо, приложението на епоетин алфа трябва да се прекрати и да не се прилагат следващи дози.

Трябва да се потвърди, че при започване на лечението пациентите нямат железен дефицит.

Всички пациенти, лекувани с епоетин алфа трябва да получават достатъчно добавки, съдържащи желязо (напр. 200 mg перорално дневно двувалентно желязо) по време на курса на лечение с епоетин алфа. Ако е възможно, приемът на желязо трябва да започне преди началото на лечението с епоетин алфа, за да се достигне задоволителен железен запас.

#### Начин на приложение

Както при всеки друг инжекционен продукт, проверете разтвора за наличие на видими частици и за промяна в цвета. Vinocrit е стерилен, но е продукт, който не съдържа консерванти и е само за еднократна употреба. Прилагайте необходимото количество.

Да не се прилага чрез интравенозна инфузия или смесен с други лекарствени продукти (моля, вижте точка 6.6 за допълнителна информация).

*Интравенозна инжекция:* за най-малко една до пет минути, в зависимост от общата доза. При пациенти на хемодиализа може да се приложи болус инжекция по време на диализната процедура чрез подходящ венозен вход в диализната линия. По друг начин инжекцията може да бъде приложена в края на диализата чрез канюлиране на фистулата, последвано от прилагане на 10 ml изотоничен физиологичен разтвор за промиване на системата и за осигуряване на пълно навлизане на продукта в кръвообращението.

При пациенти, които реагират на лечението с грипиподобни симптоми за предпочитане е по-бавно инжектиране.

*Подкожна инжекция:* максималния обем от 1 ml в едно място на инжектиране обикновено не трябва да се надвишава. При по-големи обеми, трябва да се избира повече от едно място на инжектиране.

Инжекциите се прилагат в областта на крайниците или предната коремна стена.

В случаите, когато лекарят прецени, че пациентът или грижещият се за него могат безопасно и ефективно да прилагат Vinocrit подкожно, трябва да се дадат инструкции за точната доза и приложението.

“Инструкции за самоинжектиране на Vinocrit” е поместена в края на листовката.

### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка б.1.
- Пациенти, които развиват придобита (чиста) аплазия на еритроцитите вследствие на лечение с някакъв еритропоетин не трябва да получават Vinocrit или друг еритропоетин (вж. точка 4.4 - Аплазия на еритроцитите).
- Неконтролирана хипертония.
- Хирургични пациенти, които по някаква причина не могат да получат подходяща антитромботична профилактика.
- Всички противопоказания, свързани с програмата за депониране на автоложна кръв, трябва да бъдат отчитани при пациенти, на които се прилага епоетин алфа.

Употребата на епоетин алфа при пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция и не участващи в програма за предварително вземане на автоложна кръв, е противопоказана при пациенти с тежка коронарна, периферна артериална, каротидна или церебро-васкуларна болест, включително пациенти със скорошен миокарден инфаркт или церебро-васкуларен инцидент.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Общи

При всички пациенти, получаващи епоетин алфа, кръвното налягане трябва внимателно да се проследява и контролира, ако е необходимо. Епоетин алфа трябва да се прилага с повишено внимание при наличие на нелекувана, недостатъчно лекувана или лошо контролирана хипертония. Възможно е да се наложи добавяне или подобряване на антихипертензивното лечение. Ако кръвното налягане не може да се контролира, лечението с епоетин алфа трябва да се прекрати.

Епоетин алфа трябва също да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия и хронична чернодробна недостатъчност.

На пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и ракови болни, които се лекуват с епоетин алфа, трябва редовно да се изследва хемоглобинът до постигане на стабилно ниво и периодично след това.

Нивата на хемоглобина трябва да се проследяват внимателно при всички пациенти поради потенциално повишения риск за тромбоемболични инциденти и за фатален изход, ако се лекуват пациенти с нива на хемоглобина над таргетните за дадено показание.

Възможно е умерено доза-зависимо покачване на броя на тромбоцитите в рамките на нормалните граници по време на лечението с епоетин алфа, което намалява по време на курса при продължителна терапия. В допълнение към това има съобщения за тромбоцитемия над нормалните граници. Препоръчва се броят на тромбоцитите да бъде редовно проследяван през първите 8 седмици от лечението.

Всички други причини за анемия (железен дефицит, хемолиза, загуба на кръв, дефицит на витамин В<sub>12</sub> или фолиева киселина) трябва да се вземат предвид и да се лекуват преди започване на терапията с епоетин алфа. В повечето случаи серумното ниво на феритин спада едновременно с повишаване на концентрацията в клетките. За да се осигури оптимално повлияване от лечението с епоетин алфа, трябва да се осигурят достатъчни железни запаси:

- добавки, съдържащи желязо, напр. 200-300 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно перорално (100-200 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно за педиатрични пациенти) се препоръчват при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, чийто ниво на феритин в серума е под 100 ng/ml;

- заместване с перорален прием на желязо 200-300 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно се препоръчва при всички онкологично болни пациенти със сатурация на трансферин под 20 %.

Всички тези допълнителни фактори за анемия трябва също внимателно да се обмислят преди да се предприеме увеличаване на дозата на епоетин алфа при онкологично болни пациенти.

Много рядко е наблюдавано развитие или обостряне на порфирия при пациенти, лекувани с епоетин алфа. Епоетин алфа трябва да се използва внимателно при пациенти с порфирия.

С цел да се подобри възможността за проследяване на стимулиращите еритропоезата средства (erythropoiesis stimulating agents – ESAs) името на приложеното стимулиращо еритропоезата средство трябва ясно да бъде записано (или указано) в картоната на пациента.

Пациентите трябва да преминават от едно ESA на друго под подходящо наблюдение.

#### Придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (ПАЕ)

Има съобщения за антияло-медирана ПАЕ след лечение с подкожно приложение на еритропоетин в продължение на месеци до години основно при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Съобщава се и за случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно се използват и епоетини. Vinocrit не е одобрен за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

При пациенти, развили внезапна липса на ефикасност, определена като намаляване на хемоглобина (1 до 2 g/dl или 0,62 до 1,25 mmol/l месечно) с увеличена нужда от кръвопреливане, трябва да се проследи броят на ретикулоцитите и да се проверят типичните причини за липса на отговор (напр. дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В<sub>12</sub>, алуминиева интоксикация, инфекция или възпаление, загуба на кръв и хемолиза).

При парадоксално спадане на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити се налага незабавно прекратяване на лечението с Vinocrit и провеждане на изследвания за търсене на антиеритропоетин антитела. За диагностиране на ПАЕ също така трябва да се има предвид изследване на костен мозък.

Не трябва да се започва терапия с други ESA поради риска от кръстосана реакция.

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните по отношение на имуногенната активност при подкожно приложение на Vinocrit при пациенти с риск за развитие на антияло-медирана ПАЕ, т.е. пациенти с бъбречна анемия, са недостатъчни. По тази причина при пациенти с бъбречна анемия лекарственият продукт трябва да се прилага интравенозно.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност степента на повишаване на хемоглобина трябва да е приблизително 1 g/dl (0,62 mmol/l) на месец и не трябва да надвишава 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец, с цел да се минимизира рискът за засилване на хипертонията.

#### Концентрация на хемоглобин

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, както се препоръчва в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови събития, включително инсулт, при прилагане на ESA за постигане на ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични проучвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивата, необходими за постигане на контрол върху симптомите на анемията и с цел избягване на трансфузия на кръв.



Някои пациенти с по-удължени дозови интервали (по-големи от веднъж седмично) на епоетин алфа може да не поддържат достатъчни нива на хемоглобина (вж. точка 5.1) и да имат нужда от повишаване на дозата на епоетин алфа. Нивата на хемоглобина трябва да бъдат редовно проследявани.

При пациенти на хемодиализа са се развили шънтови тромбози, особено при тези, които имат склонност към хипотония или чиито артериовенозни фистули имат усложнения (напр. стенози, аневризми и т.н.). При тези пациенти се препоръчва ранно ревизиране на шънта и антитромботичната профилактика чрез прилагане напр. на ацетилсалицилова киселина.

При отделни случаи е наблюдавана хиперкалиемия, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност трябва да се проследяват електролитите в серума. Ако се установят повишени или покачващи се нива на серумния калий, в допълнение към подходящо лечение на хиперкалиемията, трябва да се обмисли прекратяване на приложението на епоетин алфа, докато бъде коригирано серумното ниво на калия.

По време на хемодиализа често се налага увеличаване дозата на хепарина при терапия с епоетин алфа, тъй като се повишава концентрацията в клетките. Ако хепаринизацията не е оптимална е възможно запушване в диализната система.

Въз основа на наличната досега информация, коригирането на анемията с епоетин алфа при възрастни пациенти, които още не са подложени на диализа не увеличава степента на прогресия на бъбречната недостатъчност.

#### Лечение на пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия

Еритропоетините са растежни фактори, които основно стимулират образуването на еритроцити. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува становище, че епоетините могат да стимулират растежа на тумори. При няколко контролирани проучвания епоетините не са довели до повишение на общата преживяемост или до намаление на риска от прогресия на тумора при пациенти с анемия, дължаща се на раково заболяване.

При контролирани клинични проучвания приложението на епоетин алфа и ESA са довели до:

- понижаване на локорегионалния контрол при пациенти с напреднала неоплазма в областта на главата и шията, подложени на лъчелечение, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин по-високо от 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- скъсяване на общата преживяемост и повишаване на смъртността поради прогресия на заболяването към четвъртия месец при пациенти с метастатичен карцином на гърдата, подложени на химиотерапия, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишаване на риска за смърт, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l), при пациенти с активна неоплазма, които не са подложени нито на химио-, нито на лъчетерапия. ESAs не са показани за употреба при тази популация пациенти.

С оглед на изложеното по-горе, при някои клинични ситуации кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение на анемията при пациенти с карцином. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да е базирано на оценка на съотношението полза/риск, в която да участва и самият пациент, като трябва да се отчита конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий; тежестта на анемията; очакваната преживяемост; средата, в която се осъществява лечението на пациента; предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При онкологични пациенти, подложени на химиотерапия, когато се преценява дали лечението с епоетин алфа е подходящо, трябва да се отчита 2- до 3-седмичното закъснение между прилагането на епоетин алфа и появата на стимулираните с еритропоетина еритроцити (пациенти с риск за хемотрансфузия).

Наблюдавана е повишена честота на съдови тромботични събития (СТС) при онкологично болни, които получават стимулиращи еритропоезата средства (вж. точка 4.8). Този риск трябва внимателно да бъде преценен в сравнение с очакваната полза от лечението (с епоетин алфа), особено при раково болни с повишен риск за съдови тромботични събития като напр. затлъстяване и пациенти с анамнеза за СТС в миналото (напр. тромбоза на дълбоките вени или белодробна емболия). Едно изследователско проучване (проучването BEST) при жени с метастатичен рак на гърдата е било планирано с цел да определи дали прилагането на епоетин алфа и след корекция на анемията би могло да доведе до по-добри резултати от лечението. При това проучване честотата на фатални тромбоемболични събития е била по-висока при пациентите, получаващи епоетин алфа в сравнение с пациентите, които са получавали плацебо (вж. точка 5.1).

#### Хирургични пациенти в програма за депониране на автоложна кръв

Трябва да се спазват всички специални предупреждения и предпазни мерки, отнасящи се до програмите за депониране на автоложна кръв и особено тези за рутинно заместване на обем.

#### Пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции

При пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции, причините за анемията трябва се установят и лекуват по възможност преди началото на лечението с епоетин алфа. Тромботичните събития могат да представляват риск за тази популация и тази възможност трябва да се прецени внимателно на фона на очакваната полза от лечението при тази група пациенти.

Пациентите, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции трябва да получават адекватна анти тромботична профилактика, понеже могат да се развият тромботични и съдови събития при хирургични пациенти, особено при тези с подлежащо сърдечно-съдово заболяване. В допълнение към това, трябва да се вземат специални предпазни мерки при пациенти с предразположение за развитие на тромбоза на дълбоките вени (DVT). Допълнително при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl (8,1 mmol/l) не може да се изключи възможността лечението с епоетин алфа да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития. По тази причина той не трябва да се използва при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl (8,1 mmol/l).

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на предварително напълнена спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Няма данни, показващи, че лечението с епоетин алфа променя метаболизма на други лекарствени продукти.

Има потенциал за взаимодействие с циклоспорин, тъй като той се свързва с еритроцитите. Ако епоетин алфа се прилага едновременно с циклоспорин, нивото в кръвта на циклоспорин трябва да се проследява и дозата на циклоспорин да се коригира при повишение на хематокрита.

Няма данни за взаимодействие между епоетин алфа и гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) или гранулоцит-макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) по отношение на хематологичната диференциация или пролиферация на проби от туморна биопсия *in vitro*.

## Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на епоетин алфа при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Следователно:

- При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност Vinocit трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск за плода.
- Не се препоръчва употребата на епоетин алфа при бременни хирургични пациентки, които участват в програма за депониране на автоложна кръв.

#### Кърмене

Не е известно дали епоетин алфа се екскретира в кърмата.

Епоетин алфа трябва да се използва с повишено внимание при кърмачки. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/прекъсне кърменето или да се продължи/прекъсне терапията с епоетин алфа, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с епоетин алфа за жената.

Не се препоръчва употребата на епоетин алфа при кърмещи хирургични пациентки, които участват в програма за депониране на автоложна кръв.

#### Фертилитет

Липсват данни относно фертилитета.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Vinocit не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

При онкологично болни и при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност най-честата нежелана реакция по време на лечението с епоетин алфа е доза-зависимото повишаване на кръвното налягане или влошаването на съществуващата хипертония. Трябва да се проследява кръвното налягане, особено в началото на лечението (вж. точка 4.4). Други чести нежелани реакции, които са били наблюдавани при клиничните проучвания с епоетин алфа, са тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия, гърчове, диария, гадене, главоболие, грипоподобно заболяване, пирексия, обрив и повръщане. Грипоподобното заболяване, включващо главоболие, артралгия, миалгия и пирексия, може да се прояви особено в началото на лечението. Честотата може да варира в зависимост от показанието (вж. таблицата по-долу).

В проучвания с удължени дозови интервали при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са неподложени на диализа, има съобщения за конгестия на дихателните пътища, включваща случаи на конгестия на горните дихателни пътища, назална конгестия и назофарингит.

Сериозните нежелани лекарствени реакции включват венозна и артериална тромбоза и емболия (вкл. някои с фатален изход), като тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия,

артериална тромбоза (вкл. миокарден инфаркт и миокардна исхемия), тромбоза на ретината и тромбоза на шънтове (вкл. диализната апаратура). Допълнително при клиничните проучвания с епоетин алфа има съобщения за мозъчносъдови инциденти (вкл. мозъчен инсулт и мозъчен кръвоизлив) и транзиторни исхемични атаки.

Има съобщения за аневризми.

Има съобщения за реакции на свръхчувствителност, вкл. случаи на обрив, уртикария, анафилактични реакции и ангионевротичен оток.

Също така по време на лечение с епоетин алфа са се развили хипертонични кризи с енцефалопатия и гърчове, които са наложили незабавна лекарска помощ и интензивно лечение при пациенти, които преди това са били с нормално кръвно налягане. Особено внимание трябва да се обръща на внезапно настъпило остро мигренозно главоболие като възможен предупредителен сигнал.

Има много редки съобщения за антитяло-медирана чиста аплазия на еритроцитите (при < 1/10 000 случая на пациентогодини) след лечение с продължителност месеци до години с еритропоетин алфа (вж. точка 4.4).

Общият профил на безопасността на епоетин алфа е оценен при 142 индивиди с хронична бъбречна недостатъчност и при 765 индивиди с онкологично заболяване, които са участвали в плацебо контролирани, двойно-слепи клинични проучвания по регистър. Нежеланите лекарствени реакции, които са били съобщени при  $\geq 0,2\%$  от лекуваните с епоетин алфа пациенти при тези проучвания, при допълнителни клинични проучвания и при постмаркетинговия опит, са изброени по-долу по системно-органи класове и по честота.

#### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Честотите се дефинират като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до < 1/10); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до < 1/100); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана лекарствена реакция</b>
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	Нечести	Тромбоцитемия (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Еритропоетин антитяло-медирана чиста аплазия на еритроцитите <sup>1</sup> Тромбоцитемия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Нарушения на имунната система</b>	С неизвестна честота	Анафилактична реакция Свръхчувствителност

<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана лекарствена реакция</b>
<b>Нарушения на нервната система</b>	Много чести	Главоболие (онкологично болни)
	Чести	Гърчове (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Главоболие (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Нечести	Инсулт Мозъчен кръвоизлив <sup>2</sup> Гърчове (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Мозъчносъдов инцидент <sup>2</sup> Хипертонична енцефалопатия Транзиторни исхемични атаки
<b>Нарушения на очите</b>	С неизвестна честота	Тромбоза на ретината
<b>Сърдечни нарушения</b>	С неизвестна честота	Миокарден инфаркт
<b>Съдови нарушения</b>	Чести	Тромбоза на дълбоките вени <sup>2</sup> (онкологично болни) Хипертония
	С неизвестна честота	Тромбоза на дълбоките вени <sup>2</sup> (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Артериална тромбоза Хипертонична криза
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	Чести	Белодробна емболия <sup>2</sup> (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Белодробна емболия <sup>2</sup> (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Много чести	Гадене
	Чести	Диария (онкологично болни) Повръщане
	Нечести	Диария (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Чести	Обрив
	С неизвестна честота	Ангионевротичен оток Уртикария
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	Много чести	Артралгия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Чести	Артралгия (онкологично болни)
	Нечести	Миалгия (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Миалгия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Вродени, фамилни и генетични нарушения</b>	С неизвестна честота	Порфирия

Системо-органични класове	Честота	Нежелана лекарствена реакция
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Много често	Пирексия (онкологично болни) Грипоподобно заболяване (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Често	Грипоподобно заболяване (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Липса на ефект от веществото Периферни отоци Пирексия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Реакции на мястото на инжектиране
<b>Изследвания</b>	С неизвестна честота	Положителни анти-еритропоетинови антитела <sup>1</sup>
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	Често	Шънтови тромбози, вкл. диализната апаратура (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)

<sup>1</sup> От клиничните проучвания не може да бъде направена оценка за честотата

<sup>2</sup> Включително случаи с фатален изход.

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l) могат да са свързани с повишен риск от сърдечно-съдови инциденти, вкл. смърт (вж. точка 4.4).

При пациенти на хемодиализа са се развили шънтови тромбози, особено при тези, които имат склонност към хипотония или чиито артериовенозни фистули имат усложнения (напр. стенози, аневризми и т.н.) (вж. точка 4.4).

##### Онкологично болни

Съобщава се за повишена честота на тромбоемболичните събития при онкологично болни, на които се прилагат ESA, включително еритропоетин алфа (вж. точка 4.4).

##### Хирургични пациенти

При пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция, с изходно ниво на хемоглобина от 10 до 13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), честотата на тромботичните/васкуларните събития (повечето от които са били тромбоза на дълбоките вени) в общата популация пациенти при клинични изпитвания е била сходна в групите, получаващи различни дози епоетин алфа и групата с плацебо, въпреки че клиничният опит е ограничен.

Освен това, при пациенти с изходно ниво на хемоглобин > 13 g/dl (8,1 mmol/l) не може да се изключи вероятността лечението с епоетин алфа да бъде свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/васкуларни събития.

##### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

#### 4.9 Предозиране

Терапевтичните граници на епоетин алфа са много широки. Предозирането на епоетин алфа може да предизвика ефекти, които са продължение на фармакологичните ефекти на хормона. Ако се установи прекомерно високо ниво на хемоглобина или на хематокрита, може да се извърши флеботомия. Трябва да се осигури допълнително поддържащо лечение според нуждите.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антианемични препарати, АТС код: B03XA01

Vincrit е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

#### Механизъм на действие

Еритропоетинът е гликопротеин, който стимулира образуването на еритроцити от прекурсори, намиращи се в стволовите клетки в качеството си на стимулиращ митозата фактор и диференциращ хормон.

Апаратната молекулна маса на еритропоетина е 32 000 до 40 000 далтона. Протеиновата фракция на молекулата е около 58 % и се състои от 165 аминокиселини. Четирите въглехидратни вериги са свързани с протеина чрез три N-гликозидни връзки и една O-гликозидна връзка. Епоетин алфа, получен чрез генна технология е гликозилиран и идентичен по своя аминокиселинен и въглехидратен състав с ендогенния човешки еритропоетин, изолиран от урината на пациенти с анемия.

Vincrit има най-високата възможна чистота според съвременните възможности. По-точно не се установяват остатъци от клетъчната линия, използвана за производството му, при концентрации на активната съставка, които се прилагат при хора.

#### Фармакодинамични ефекти

Биологичната ефикасност на епоетин алфа е доказана при различни животински модели *in vivo* (нормални плъхове и плъхове с анемия, полицитемични мишки). След прилагане на епоетин алфа, се увеличават броят на еритроцитите, стойностите на Hb и броят на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на <sup>59</sup>Fe.

При *in vitro* изследване (клетъчна култура от далак на мишка) след инкубиране с епоетин алфа, се наблюдава повишаване на <sup>3</sup>H-тимидиновата инкорпорация в еритроидни ядра на клетките от далак.

#### Клинична ефикасност и безопасност

С помощта на клетъчни култури от човешки костно-мозъчни клетки може да се докаже, че епоетин алфа стимулира еритропоезата специфично и не повлиява левкопоезата. Не е установено цитотоксично действие на епоетин алфа върху костно-мозъчните клетки.

721 онкологични пациенти на не-платинова химиотерапия са били включени в три плацебо контролирани проучвания, като 389 пациенти са с хематологични малигнени процеси (221 с мултиплен миелом, 144 с нехочкинов лимфом и 24 с други хематологични малигнени процеси)

и 332 пациенти със солидни тумори (172 на гърдата, 64 гинекологични, 23 на белия дроб, 22 на простатната жлеза, 21 стомашно-чревни и 30 с други видове тумори). В две големи отворени клинични проучвания са били включени 2 697 онкологично болни пациенти на не-платинова химиотерапия, от които 1 895 със солидни тумори (683 на гърдата, 260 на белия дроб, 174 гинекологични, 300 стомашно-чревни и 478 с други видове тумори) и 802 пациенти с хематологични малигнени процеси.

В проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, проведено при 375 пациенти с анемия с различни немиелоидни малигнени процеси, получаващи не-платинова химиотерапия е наблюдавано значимо намаление на свързаните с анемията последствия (напр. умора, намалена енергия и намалена активност), измерени чрез следните инструменти и скали: Функционална оценка на лечението на анемията при онкологично болни пациенти (Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An)) обща скала, FACT-An скала за уморяемост и Онкологична линейна аналогова скала (Cancer Linear Analogue Scale (CLAS)). Две други по-малки, рандомизирани, плацебо контролирани проучвания не успяват да покажат значимо подобряване на параметрите за качеството на живот, съответно, по EORTC-QLQ-C30 скалата или CLAS скалата.

Еритропоетинът е растежен фактор, който основно стимулира образуването на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани при пет големи контролирани проучвания, обхващащи общо 2 833 пациенти, от които четири са двойно-слепи плацебо контролирани и едно – отворено проучване. В проучванията са включени или пациенти, лекувани с химиотерапия (две проучвания), или са използвани популации пациенти, при които не са показани стимулиращи еритропоеза средства: анемия при пациенти с ракови заболявания, които не са на лечение с химиотерапия и пациенти с неоплазми в областта на главата и шията, подложени на лъчелечение. Таргетното ниво на хемоглобина при две от проучванията е  $> 13 \text{ g/dl}$  ( $8,1 \text{ mmol/l}$ ); при останалите три проучвания -  $12-14 \text{ g/dl}$  ( $7,5-8,7 \text{ mmol/l}$ ). При отвореното проучване не е установена разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролите. При четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват стабилна, необяснена, статистически значима свръх смъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани ракови заболявания, които получават човешки еритропоетин в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост при проучванията не може да бъде обяснен задоволително с разликите в честотата на тромбоза и свързаните усложнения между пациентите, получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, и тези от контролната група.

Извършен е също така анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 онкологично болни (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без лечение), които са били включени в 53 контролирани клинични проучвания с няколко различни епоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава оценка на коефициента на риск 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00, 1,12; 53 проучвания и 13933 пациенти), а при онкологично болните, които получават химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите също така показват и значимо повишен относителен риск за тромбоемболични събития при онкологично болните, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа и имат диабет тип 2, и ниво на хемоглобина  $\leq 11 \text{ g/dl}$ , пациентите са получили или лечение с дарбепоетин алфа за достигане на таргетно ниво на хемоглобина  $13 \text{ g/dl}$ , или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не е постигнало основната цел да демонстрира намаляване на риска от смъртност независимо от причината, сърдечно-съдова заболяемост или терминална бъбречна недостатъчност. Анализ на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95 % CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92



(1,38, 2,68), конгестивна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация поради миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), терминална бъбречна недостатъчност 1,02 (0,87, 1,18).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Бионаличността на епоетин алфа за подкожно приложение е значително по-ниска от тази на интравенозния лекарствен продукт: приблизително 20 %.

### Елиминиране

#### Интравенозно приложение

Измервания на епоетин алфа след многократно интравенозно приложение показват полуживот от приблизително 4 часа при здрави доброволци и до известна степен по-удължен полуживот при пациенти с бъбречна недостатъчност - около 5 часа. При деца е съобщен полуживот от около 6 часа.

#### Подкожно приложение

След подкожно инжектиране серумното ниво на епоетин алфа е много по-ниско от нивото, достигнато след интравенозно инжектиране. То се повишава бавно и достига пик между 12 и 18 часа след прилагане на дозата. Пикът е винаги значително по-нисък от този достигнат след интравенозно приложение (приблизително 1/20 от стойността).

Не е наблюдавано кумулиране: нивото остава същото, независимо дали се определя 24 часа след първата инжекция или 24 часа след последната инжекция.

Полуживотът при подкожно приложение е трудно да се оцени и се определя на около 24 часа.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

При някои предклинични токсикологични проучвания върху кучета и плъхове, но не и върху маймуни, приложението на епоетин алфа е свързано със субклинична костно-мозъчна фиброза (костно-мозъчната фиброза е познато усложнение при хронична бъбречна недостатъчност при хора и може да бъде свързано с вторичен хиперпаратиреоидизъм или с неизвестни фактори. Честотата на костно-мозъчна фиброза не се е повишила при проучване при пациенти на хемодиализа, които са лекувани с епоетин алфа в продължение на 3 години, в сравнение със съответстваща контролна група пациенти на хемодиализа, които не са лекувани с епоетин алфа).

При проучвания върху животни епоетин алфа показва намаляване на телесното тегло на фетуса, забавяне на процеса на осификация и повишаване на феталната смъртност, когато е прилаган седмично в дози, приблизително 20 пъти над препоръчаната седмична доза при хора. Тези изменения се обясняват като вторични вследствие намаляване на телесното тегло на майките.

Епоетин алфа не показва никакви изменения в бактериална клетъчна култура и в клетъчна култура от бозайници при изследвания за мутагенност и при *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

Не са провеждани дългосрочни изпитвания за канцерогенност. В литературата съществуват противоречиви съобщения относно това, дали еритропоетините могат да имат някаква значителна роля в туморната пролиферация. Тези съобщения се основават на *in vitro* находки от проби от човешки тумор, но не е сигурно дали имат някакво значение в клинична ситуация.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат  
Динатриев фосфат дихидрат  
Натриев хлорид  
Глицин  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции  
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)  
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

При амбулаторна употреба пациентът може да извади Vinocrit от хладилника и да го съхранява при температура под 25°C за еднократен период до 3 дни.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,6 ml разтвор в предварително напълнени спринцовки (стъкло тип I), със или без предпазител за иглата, с бутало (гума с тефлоново покритие), запечатани в блистер.

Опаковки от 1 или 6 спринцовки.  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Vinocrit не трябва да се използва и трябва да се изхвърли

- ако течността е оцветена или в нея се виждат плуващи частици.
- ако е нарушена целостта на опаковката.
- ако знаете или подозирате, че случайно е бил замразен или
- ако хладилникът е бил неизправен.

Предварително напълнените спринцовки са готови за употреба (вж. точка 4.2). Предварително напълнената спринцовка не трябва да се разклаца. Върху спринцовките има изпъкнало релефно градуиране с цел да може да се използва част от количеството, ако се наложи. Всеки пръстен от градуирането отговаря на обем от 0,1 ml. Продуктът е само за еднократна употреба. От всяка спринцовка вземайте само по една доза Vinocrit, като изхвърляте нежеланото количество разтвор преди инжектиране.

#### Използване на предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Предпазителят покрива иглата след инжектирането, за да се избегнат наранявания от убождане. Той не влияе на нормалното функциониране на спринцовката. Натискайте буталото бавно и равномерно до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото. Отстранете

спринцовката от пациента, като поддържате натиска върху буталото. Предпазителят ще покрие иглата при отпускането на буталото.

Използване на предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

Приложете дозата според стандартния протокол.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Австрия

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/410/011  
EU/1/07/410/012  
EU/1/07/410/037  
EU/1/07/410/038

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 28 август 2007  
Дата на последно подновяване: 18 юни 2012

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vinocrit 7 000 IU/0,7 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от разтвора съдържа 10 000 IU епоетин алфа (epoetin alfa)\*, еквивалентни на 84,0 микрограма на ml

1 предварително напълнена спринцовка от 0,7 ml съдържа 7 000 международни единици (IU), еквивалентни на 58,8 микрограма епоетин алфа. \* Произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от овариални клетки на китайски хамстер.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (инжекция)

Бистър, безцветен разтвор

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти:

- Лечение на анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при педиатрични и възрастни пациенти на хемодиализа и възрастни пациенти на перитонеална диализа (вж. точка 4.4).
- Лечение на тежка анемия от бъбречен произход, придружавана от клинични симптоми при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа (вж. точка 4.4).

Лечение на анемия и намаляване на необходимостта от трансфузия при възрастни пациенти на химиотерапия със солидни тумори, малигнен лимфом или мултиплен миелом и с риск от трансфузия, преценен въз основа на общото състояние на пациента (напр. сърдечно-съдов статус, анемия, съществуваща преди започване на химиотерапията).

Vinocrit може да се използва за увеличаване на добива на автоложна кръв от пациенти, включени в програмата за депониране на автоложна кръв. Прилагането му за това показание трябва да е преценено по отношение на съобщенията за риск от тромбоемболични събития. Лечението трябва да се прилага само на пациенти с умерена анемия (хемоглобин (Hb) 10-13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), без железен дефицит), ако няма възможност за депониране на кръв или то е недостатъчно, когато планираната голяма елективна операция изисква голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жени или 5 и повече единици за мъже).

Vinocrit може да се използва за намаляване на необходимостта от преливане на алогенна кръв при възрастни пациенти без железен дефицит преди голяма елективна ортопедична операция при наличие на голям риск от хемотрансфузионни усложнения. Употребата трябва да бъде ограничена предимно при пациенти с умерена анемия (Hb 10-13 g/dl или 6,2-8,1 mmol/l), които не са включени в програма за предварително вземане на автоложна кръв и се очаква умерена кръвозагуба от 900 до 1 800 ml.

Винаги трябва да се прилагат правилата на добра медицинска практика за работа с кръв при периперативни условия.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Vinocrit трябва да бъде започнато под наблюдението на лекари с опит в лечението на пациенти с горепосочените показания.

### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност:

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност лекарственият продукт трябва да се приложи интравенозно (вж. точка 4.4).

Симптомите на анемия и последствията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и съпътстващите заболявания; необходимо е лекарят да оцени индивидуалното клинично протичане и състояние на пациента.

Vinocrit трябва да се прилага за повишаване на нивото на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Трябва да се избягва повишаване на нивото на хемоглобина с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се направят съответни корекции на дозата, както е посочено. Поради интериндивидуална вариабилност, могат да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво на хемоглобина. Вариабилността на хемоглобина трябва да се контролира чрез промяна на дозата, като се има предвид таргетния диапазон за нивото на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). При педиатрични пациенти препоръчителният таргетен диапазон за нивото на хемоглобина е между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Трябва да се избягва поддържането на постоянно ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивото на хемоглобина се повишава с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или ако стойностите на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), намалете дозата на епоетин алфа с 25 %. Ако нивото на хемоглобина надхвърли 13 g/dl (8,1 mmol/l), преустановете терапията, докато спадне под 12 g/dl (7,5 mmol/l) и тогава започнете отново лечението с епоетин алфа с доза 25 % по-ниска от предходната доза.

Пациентите трябва да бъдат следени внимателно с цел да се осигури използването на най-ниската одобрена доза епоетин алфа, която осигурява адекватен контрол на анемията и на симптомите на анемия.

Стойностите на желязото трябва да бъдат изследвани преди и по време на лечението и ако е необходимо, да се добави желязо. Други причини за анемия, като дефицит на витамин В<sub>12</sub> или фолиева киселина, трябва да бъдат изключени преди началото на терапията с епоетин алфа. Липсата на повлияване при лечение с епоетин алфа може да се дължи на дефицит на желязо, фолат или витамин В<sub>12</sub>; алуминиева интоксикация; интеркурентни инфекции; възпалителни или травматични епизоди; окултно кървене; хемолиза и костно-мозъчна фиброза от всякакъв произход.

#### *Възрастни пациенти на хемодиализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

##### Коригираща фаза:

50 IU/kg 3 пъти седмично, приложени интравенозно. Когато е необходимо адаптиране на дозата, това трябва да се прави през интервали най-малко от 4 седмици. Всяка стъпка на увеличаване или намаляване на дозата трябва да бъде от 25 IU/kg 3 пъти седмично.

Поддържаща фаза:

Дозировката се адаптира, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l).

Препоръчаната обща седмична доза е между 75 и 300 IU/kg, приложени интравенозно.

Наличните клинични данни показват, че при пациенти с много ниско изходно ниво на хемоглобин (< 6 g/dl или < 3,75 mmol/l) може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти с не толкова тежка анемия в началото (Hb > 8 g/dl или > 5 mmol/l).

*Педиатрични пациенти на хемодиализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

50 IU/kg 3 пъти седмично интравенозно. Когато е необходимо адаптиране на дозата, това трябва да става постепенно със стъпка от 25 IU/kg 3 пъти седмично през интервали най-малко от 4 седмици до постигане на желаната цел.

Поддържаща фаза:

Дозировката се адаптира, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Обикновено деца под 30 kg изискват по-високи поддържащи дози отколкото деца над 30 kg и възрастни.

В клинични проучвания след 6 месечно лечение са наблюдавани следните поддържащи дози:

Тегло (kg)	Доза (IU/kg, 3 пъти седмично)	
	Медиана	Обичайна поддържаща доза
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Наличните клинични данни показват, че при педиатрични пациенти с много ниско изходно ниво на хемоглобин (< 6,8 g/dl или < 4,25 mmol/l) може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти с по-висок изходен хемоглобин (> 6,8 g/dl или > 4,25 mmol/l).

*Възрастни пациенти на перитонеална диализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

Начална доза от 50 IU/kg 2 пъти седмично, приложени интравенозно.

Поддържаща фаза:

Адаптиране на дозировката, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Поддържаща доза между 25 и 50 IU/kg 2 пъти седмично в две инжекции с равни дози.

*Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

Начална доза от 50 IU/kg 3 пъти седмично приложени интравенозно, последвана при необходимост от увеличаване на дозировката с 25 IU/kg (3 пъти седмично), докато се постигне желаната концентрация на хемоглобина (това се извършва постепенно на интервали от поне 4 седмици).

Поддържаща фаза:

Трябва да се направи подходящо адаптиране на дозата, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Удължаването на дозовите интервали може да наложи повишаване на дозата.

Максималната дозировка не трябва да надвишава 150 IU/kg 3 пъти седмично.

Пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия:

Епоетин алфа трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (т.е. концентрация на хемоглобин  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването; необходима е лекарска оценка на клиничния ход на всеки отделен пациент.

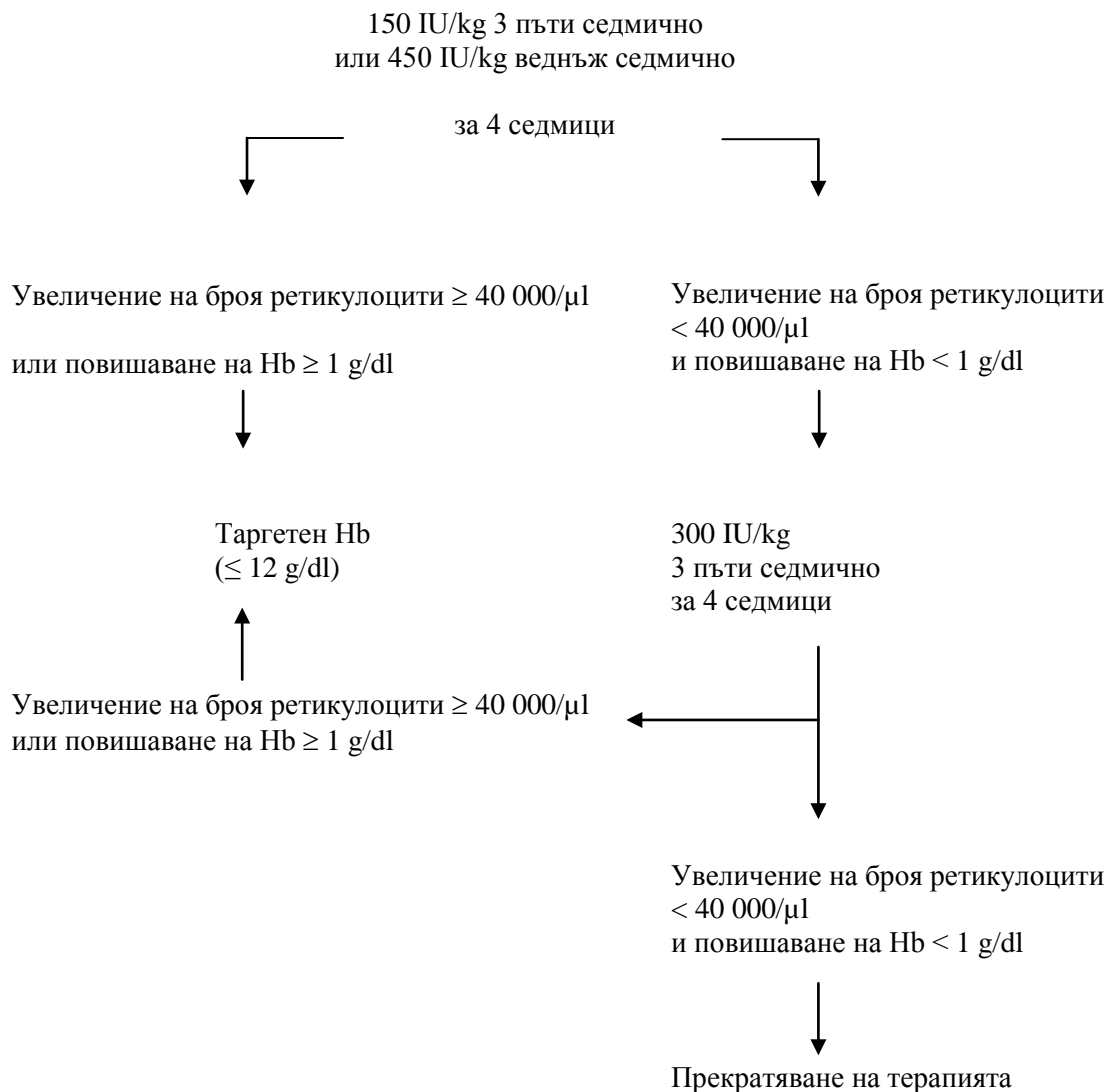
Поради интраиндивидуалната вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетният диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържането на постоянно ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l); препоръките за подходящи дозови корекции при стойности на хемоглобина, които надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l) са описани по-долу.

Лечението с епоетин алфа трябва да се продължи до един месец след приключване на химиотерапията.

Началната доза е 150 IU/kg приложена подкожно 3 пъти седмично. Алтернативно, епоетин алфа може да се прилага подкожно веднъж седмично с начална доза 450 IU/kg.

- Ако след четириседмично лечение хемоглобинът се е повишил поне с 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят на ретикулоцитите се е увеличил  $\geq 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, дозата трябва да остане 150 IU/kg 3 пъти седмично или 450 IU/kg веднъж седмично.
- Ако нивото на хемоглобина се е повишило с  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) и броят на ретикулоцитите се е увеличил  $< 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, дозата трябва да се увеличи до 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако след допълнително четириседмично лечение с 300 IU/kg 3 пъти седмично нивото на хемоглобина се е повишило с  $\geq 1$  g/dl ( $\geq 0,62$  mmol/l) или броят на ретикулоцитите се е увеличил  $\geq 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l, дозата трябва да остане 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако хемоглобинът се е повишил  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) и броят на ретикулоцитите се е увеличил с  $< 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, малко вероятно е да се получи повлияване от терапията с епоетин алфа и лечението трябва да бъде преустановено.

Препоръчаната схема на приложение е представен на следната диаграма:



Пациентите трябва да бъдат следени внимателно с цел да се осигури използването на най-ниската одобрена доза епоетин алфа, която осигурява адекватен контрол на симптомите на анемия.

Адаптиране на дозата с цел поддържане на концентрация на хемоглобина между 10 g/dl-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l):

Ако нивото на хемоглобина се повишава с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или ако стойностите на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), намалете дозата на епоетин алфа с около 25 до 50 %. Ако нивото на хемоглобина надхвърли 13 g/dl (8,1 mmol/l) преустановете терапията, докато спадне под 12 g/dl (7,5 mmol/l) и тогава започнете отново лечението с епоетин алфа с доза 25 % по-ниска от предходната.

Възрастни хирургични пациенти в програма за предварително депониране на автоложна кръв:

Vincrist трябва да се прилага интравенозно.

В периода на депониране на кръвта Vincrist трябва да се прилага след приключване на процедурата по депонирането на кръвта.

Пациентите с умерена анемия (хематокрит 33-39 %), изискващи депониране на ≥ 4 единици кръв, трябва да бъдат лекувани с Vincrist в доза 600 IU/kg телесна маса 2 пъти седмично в продължение на 3 седмици преди операцията. С прилагането на тази схема е било възможно да се изтеглят ≥ 4 единици кръв от 81 % от лекуваните с епоетин алфа пациенти в сравнение с



37 % от лекуваните с плацебо пациенти. Терапията с епоетин алфа е намалила риска за експозиция на хомоложна кръв с 50 % в сравнение с пациенти, които не получават епоетин алфа.

Всички пациенти на лечение с Vinocrit трябва да получават адекватни добавки, съдържащи желязо (напр. 200 mg перорално дневно двувалентно желязо) по време на курса на лечение. Приемът на желязо трябва да започне възможно най-рано, дори няколко седмици преди началото на депонирането на автоложна кръв, за да се достигне задоволителен железен запас преди началото на лечението с Vinocrit.

#### Възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция:

Трябва да се прилага подкожно.

Препоръчваният дозов режим е 600 IU/kg епоетин алфа, ежеседмично за три седмици (дни 21-ви, 14-ти и 7-ми) преди операцията и в деня на операцията (ден 0). Когато се налага да се съкрати времето преди операцията на по-малко от три седмици трябва да се приложат 300 IU/kg дневно епоетин алфа за 10 последователни дни преди операцията, в деня на операцията и 4 дни непосредствено след нея. Ако при провеждане на хематологични изследвания в предоперативния период хемоглобинът достигне ниво от 15 g/dl (9,38 mmol/l) или по-високо, приложението на епоетин алфа трябва да се прекрати и да не се прилагат следващи дози.

Трябва да се потвърди, че при започване на лечението пациентите нямат железен дефицит.

Всички пациенти, лекувани с епоетин алфа трябва да получават достатъчно добавки, съдържащи желязо (напр. 200 mg перорално дневно двувалентно желязо) по време на курса на лечение с епоетин алфа. Ако е възможно, приемът на желязо трябва да започне преди началото на лечението с епоетин алфа, за да се достигне задоволителен железен запас.

#### Начин на приложение

Както при всеки друг инжекционен продукт, проверете разтвора за наличие на видими частици и за промяна в цвета. Vinocrit е стерилен, но е продукт, който не съдържа консерванти и е само за еднократна употреба. Прилагайте необходимото количество.

Да не се прилага чрез интравенозна инфузия или смесен с други лекарствени продукти (моля, вижте точка 6.6 за допълнителна информация).

*Интравенозна инжекция:* за най-малко една до пет минути, в зависимост от общата доза. При пациенти на хемодиализа може да се приложи болус инжекция по време на диализната процедура чрез подходящ венозен вход в диализната линия. По друг начин инжекцията може да бъде приложена в края на диализата чрез канюлиране на фистулата, последвано от прилагане на 10 ml изотоничен физиологичен разтвор за промиване на системата и за осигуряване на пълно навлизане на продукта в кръвообращението.

При пациенти, които реагират на лечението с грипозни симптоми за предпочитане е по-бавно инжектиране.

*Подкожна инжекция:* максималния обем от 1 ml в едно място на инжектиране обикновено не трябва да се надвишава. При по-големи обеми, трябва да се избира повече от едно място на инжектиране.

Инжекциите се прилагат в областта на крайниците или предната коремна стена.

В случаите, когато лекарят прецени, че пациентът или грижещият се за него могат безопасно и ефективно да прилагат Vinocrit подкожно, трябва да се дадат инструкции за точната доза и приложението.

“Инструкции за самоинжектиране на Vinocrit” е поместена в края на листовката.

### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка б.1.
- Пациенти, които развиват придобита (чиста) аплазия на еритроцитите вследствие на лечение с някакъв еритропоетин не трябва да получават Vinocrit или друг еритропоетин (вж. точка 4.4 - Аплазия на еритроцитите).
- Неконтролирана хипертония.
- Хирургични пациенти, които по някаква причина не могат да получат подходяща антитромботична профилактика.
- Всички противопоказания, свързани с програмата за депониране на автоложна кръв, трябва да бъдат отчитани при пациенти, на които се прилага епоетин алфа.

Употребата на епоетин алфа при пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция и не участващи в програма за предварително вземане на автоложна кръв, е противопоказана при пациенти с тежка коронарна, периферна артериална, каротидна или церебро-васкуларна болест, включително пациенти със скорошен миокарден инфаркт или церебро-васкуларен инцидент.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Общи

При всички пациенти, получаващи епоетин алфа, кръвното налягане трябва внимателно да се проследява и контролира, ако е необходимо. Епоетин алфа трябва да се прилага с повишено внимание при наличие на нелекувана, недостатъчно лекувана или лошо контролирана хипертония. Възможно е да се наложи добавяне или подобряване на антихипертензивното лечение. Ако кръвното налягане не може да се контролира, лечението с епоетин алфа трябва да се прекрати.

Епоетин алфа трябва също да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия и хронична чернодробна недостатъчност.

На пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и ракови болни, които се лекуват с епоетин алфа, трябва редовно да се изследва хемоглобинът до постигане на стабилно ниво и периодично след това.

Нивата на хемоглобина трябва да се проследяват внимателно при всички пациенти поради потенциално повишения риск за тромбоемболични инциденти и за фатален изход, ако се лекуват пациенти с нива на хемоглобина над таргетните за дадено показание.

Възможно е умерено доза-зависимо покачване на броя на тромбоцитите в рамките на нормалните граници по време на лечението с епоетин алфа, което намалява по време на курса при продължителна терапия. В допълнение към това има съобщения за тромбоцитемия над нормалните граници. Препоръчва се броят на тромбоцитите да бъде редовно проследяван през първите 8 седмици от лечението.

Всички други причини за анемия (железен дефицит, хемолиза, загуба на кръв, дефицит на витамин В<sub>12</sub> или фолиева киселина) трябва да се вземат предвид и да се лекуват преди започване на терапията с епоетин алфа. В повечето случаи серумното ниво на феритин спада едновременно с повишаване на концентрацията в клетките. За да се осигури оптимално повлияване от лечението с епоетин алфа, трябва да се осигурят достатъчни железни запаси:

- добавки, съдържащи желязо, напр. 200-300 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно перорално (100-200 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно за педиатрични пациенти) се препоръчват при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, чийто ниво на феритин в серума е под 100 ng/ml;

- заместване с перорален прием на желязо 200-300 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно се препоръчва при всички онкологично болни пациенти със сатурация на трансферин под 20 %.

Всички тези допълнителни фактори за анемия трябва също внимателно да се обмислят преди да се предприеме увеличаване на дозата на епоетин алфа при онкологично болни пациенти.

Много рядко е наблюдавано развитие или обостряне на порфирия при пациенти, лекувани с епоетин алфа. Епоетин алфа трябва да се използва внимателно при пациенти с порфирия.

С цел да се подобри възможността за проследяване на стимулиращите еритропоезата средства (erythropoiesis stimulating agents – ESAs) името на приложеното стимулиращо еритропоезата средство трябва ясно да бъде записано (или указано) в картоната на пациента.

Пациентите трябва да преминават от едно ESA на друго под подходящо наблюдение.

#### Придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (ПАЕ)

Има съобщения за антияло-медирана ПАЕ след лечение с подкожно приложение на еритропоетин в продължение на месеци до години основно при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Съобщава се и за случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно се използват и епоетини. Vinocrit не е одобрен за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

При пациенти, развили внезапна липса на ефикасност, определена като намаляване на хемоглобина (1 до 2 g/dl или 0,62 до 1,25 mmol/l месечно) с увеличена нужда от кръвопреливане, трябва да се проследи броят на ретикулоцитите и да се проверят типичните причини за липса на отговор (напр. дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В<sub>12</sub>, алуминиева интоксикация, инфекция или възпаление, загуба на кръв и хемолиза).

При парадоксално спадане на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити се налага незабавно прекратяване на лечението с Vinocrit и провеждане на изследвания за търсене на антиеритропоетин антитела. За диагностиране на ПАЕ също така трябва да се има предвид изследване на костен мозък.

Не трябва да се започва терапия с други ESA поради риска от кръстосана реакция.

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните по отношение на имуногенната активност при подкожно приложение на Vinocrit при пациенти с риск за развитие на антияло-медирана ПАЕ, т.е. пациенти с бъбречна анемия, са недостатъчни. По тази причина при пациенти с бъбречна анемия лекарственият продукт трябва да се прилага интравенозно.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност степента на повишаване на хемоглобина трябва да е приблизително 1 g/dl (0,62 mmol/l) на месец и не трябва да надвишава 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец, с цел да се минимизира рискът за засилване на хипертонията.

#### Концентрация на хемоглобин

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, както се препоръчва в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови събития, включително инсулт, при прилагане на ESA за постигане на ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични проучвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивата, необходими за постигане на контрол върху симптомите на анемията и с цел избягване на трансфузия на кръв.

Някои пациенти с по-удължени дозови интервали (по-големи от веднъж седмично) на епоетин алфа може да не поддържат достатъчни нива на хемоглобина (вж. точка 5.1) и да имат нужда от повишаване на дозата на епоетин алфа. Нивата на хемоглобина трябва да бъдат редовно проследявани.

При пациенти на хемодиализа са се развили шънтови тромбози, особено при тези, които имат склонност към хипотония или чиито артериовенозни фистули имат усложнения (напр. стенози, аневризми и т.н.). При тези пациенти се препоръчва ранно ревизиране на шънта и антитромботичната профилактика чрез прилагане напр. на ацетилсалицилова киселина.

При отделни случаи е наблюдавана хиперкалиемия, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност трябва да се проследяват електролитите в серума. Ако се установят повишени или покачващи се нива на серумния калий, в допълнение към подходящо лечение на хиперкалиемията, трябва да се обмисли прекратяване на приложението на епоетин алфа, докато бъде коригирано серумното ниво на калия.

По време на хемодиализа често се налага увеличаване дозата на хепарина при терапия с епоетин алфа, тъй като се повишава концентрацията в клетките. Ако хепаринизацията не е оптимална е възможно запушване в диализната система.

Въз основа на наличната досега информация, коригирането на анемията с епоетин алфа при възрастни пациенти, които още не са подложени на диализа не увеличава степента на прогресия на бъбречната недостатъчност.

#### Лечение на пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия

Еритропоетините са растежни фактори, които основно стимулират образуването на еритроцити. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува становище, че епоетините могат да стимулират растежа на тумори. При няколко контролирани проучвания епоетините не са довели до повишение на общата преживяемост или до намаление на риска от прогресия на тумора при пациенти с анемия, дължаща се на раково заболяване.

При контролирани клинични проучвания приложението на епоетин алфа и ESA са довели до:

- понижаване на локорегионалния контрол при пациенти с напреднала неоплазма в областта на главата и шията, подложени на лъчелечение, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин по-високо от 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- скъсяване на общата преживяемост и повишаване на смъртността поради прогресия на заболяването към четвъртия месец при пациенти с метастатичен карцином на гърдата, подложени на химиотерапия, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишаване на риска за смърт, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l), при пациенти с активна неоплазма, които не са подложени нито на химио-, нито на лъчетерапия. ESAs не са показани за употреба при тази популация пациенти.

С оглед на изложеното по-горе, при някои клинични ситуации кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение на анемията при пациенти с карцином. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да е базирано на оценка на съотношението полза/риск, в която да участва и самият пациент, като трябва да се отчита конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий; тежестта на анемията; очакваната преживяемост; средата, в която се осъществява лечението на пациента; предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При онкологични пациенти, подложени на химиотерапия, когато се преценява дали лечението с епоетин алфа е подходящо, трябва да се отчита 2- до 3-седмичното закъснение между прилагането на епоетин алфа и появата на стимулираните с еритропоетина еритроцити (пациенти с риск за хемотрансфузия).

Наблюдавана е повишена честота на съдови тромботични събития (СТС) при онкологично болни, които получават стимулиращи еритропоезата средства (вж. точка 4.8). Този риск трябва внимателно да бъде преценен в сравнение с очакваната полза от лечението (с епоетин алфа), особено при раково болни с повишен риск за съдови тромботични събития като напр. затлъстяване и пациенти с анамнеза за СТС в миналото (напр. тромбоза на дълбоките вени или белодробна емболия). Едно изследователско проучване (проучването BEST) при жени с метастатичен рак на гърдата е било планирано с цел да определи дали прилагането на епоетин алфа и след корекция на анемията би могло да доведе до по-добри резултати от лечението. При това проучване честотата на фатални тромбоемболични събития е била по-висока при пациентите, получаващи епоетин алфа в сравнение с пациентите, които са получавали плацебо (вж. точка 5.1).

#### Хирургични пациенти в програма за депониране на автоложна кръв

Трябва да се спазват всички специални предупреждения и предпазни мерки, отнасящи се до програмите за депониране на автоложна кръв и особено тези за рутинно заместване на обем.

#### Пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции

При пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции, причините за анемията трябва се установят и лекуват по възможност преди началото на лечението с епоетин алфа. Тромботичните събития могат да представляват риск за тази популация и тази възможност трябва да се прецени внимателно на фона на очакваната полза от лечението при тази група пациенти.

Пациентите, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции трябва да получават адекватна анти тромботична профилактика, понеже могат да се развият тромботични и съдови събития при хирургични пациенти, особено при тези с подлежащо сърдечно-съдово заболяване. В допълнение към това, трябва да се вземат специални предпазни мерки при пациенти с предразположение за развитие на тромбоза на дълбоките вени (DVT). Допълнително при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl (8,1 mmol/l) не може да се изключи възможността лечението с епоетин алфа да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития. По тази причина той не трябва да се използва при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl (8,1 mmol/l).

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на предварително напълнена спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Няма данни, показващи, че лечението с епоетин алфа променя метаболизма на други лекарствени продукти.

Има потенциал за взаимодействие с циклоспорин, тъй като той се свързва с еритроцитите. Ако епоетин алфа се прилага едновременно с циклоспорин, нивото в кръвта на циклоспорин трябва да се проследява и дозата на циклоспорин да се коригира при повишение на хематокрита.

Няма данни за взаимодействие между епоетин алфа и гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) или гранулоцит-макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) по отношение на хематологичната диференциация или пролиферация на проби от туморна биопсия *in vitro*.

## Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на епоетин алфа при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Следователно:

- При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност Vinocit трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск за плода.
- Не се препоръчва употребата на епоетин алфа при бременни хирургични пациентки, които участват в програма за депониране на автоложна кръв.

#### Кърмене

Не е известно дали епоетин алфа се екскретира в кърмата.

Епоетин алфа трябва да се използва с повишено внимание при кърмачки. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/прекъсне кърменето или да се продължи/прекъсне терапията с епоетин алфа, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с епоетин алфа за жената.

Не се препоръчва употребата на епоетин алфа при кърмещи хирургични пациентки, които участват в програма за депониране на автоложна кръв.

#### Фертилитет

Липсват данни относно фертилитета.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Vinocit не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

При онкологично болни и при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност най-честата нежелана реакция по време на лечението с епоетин алфа е доза-зависимото повишаване на кръвното налягане или влошаването на съществуващата хипертония. Трябва да се проследява кръвното налягане, особено в началото на лечението (вж. точка 4.4). Други чести нежелани реакции, които са били наблюдавани при клиничните проучвания с епоетин алфа, са тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия, гърчове, диария, гадене, главоболие, грипоподобно заболяване, пирексия, обрив и повръщане. Грипоподобното заболяване, включващо главоболие, артралгия, миалгия и пирексия, може да се прояви особено в началото на лечението. Честотата може да варира в зависимост от показанието (вж. таблицата по-долу).

В проучвания с удължени дозови интервали при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са неподложени на диализа, има съобщения за конгестия на дихателните пътища, включваща случаи на конгестия на горните дихателни пътища, назална конгестия и назофарингит.

Сериозните нежелани лекарствени реакции включват венозна и артериална тромбоза и емболия (вкл. някои с фатален изход), като тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия,

артериална тромбоза (вкл. миокарден инфаркт и миокардна исхемия), тромбоза на ретината и тромбоза на шънтове (вкл. диализната апаратура). Допълнително при клиничните проучвания с епоетин алфа има съобщения за мозъчносъдови инциденти (вкл. мозъчен инсулт и мозъчен кръвоизлив) и транзиторни исхемични атаки.

Има съобщения за аневризми.

Има съобщения за реакции на свръхчувствителност, вкл. случаи на обрив, уртикария, анафилактични реакции и ангионевротичен оток.

Също така по време на лечение с епоетин алфа са се развили хипертонични кризи с енцефалопатия и гърчове, които са наложили незабавна лекарска помощ и интензивно лечение при пациенти, които преди това са били с нормално кръвно налягане. Особено внимание трябва да се обръща на внезапно настъпило остро мигренозно главоболие като възможен предупредителен сигнал.

Има много редки съобщения за антитяло-медирана чиста аплазия на еритроцитите (при < 1/10 000 случая на пациентогодини) след лечение с продължителност месеци до години с еритропоетин алфа (вж. точка 4.4).

Общият профил на безопасността на епоетин алфа е оценен при 142 индивиди с хронична бъбречна недостатъчност и при 765 индивиди с онкологично заболяване, които са участвали в плацебо контролирани, двойно-слепи клинични проучвания по регистър. Нежеланите лекарствени реакции, които са били съобщени при  $\geq 0,2$  % от лекуваните с епоетин алфа пациенти при тези проучвания, при допълнителни клинични проучвания и при постмаркетинговия опит, са изброени по-долу по системно-органи класове и по честота.

#### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Честотите се дефинират като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до < 1/10); нечести ( $\geq 1/1000$  до < 1/100); редки ( $\geq 1/10000$  до < 1/1000); много редки (< 1/10000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана лекарствена реакция</b>
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	Нечести	Тромбоцитемия (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Еритропоетин антитяло-медирана чиста аплазия на еритроцитите <sup>1</sup> Тромбоцитемия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Нарушения на имунната система</b>	С неизвестна честота	Анафилактична реакция Свръхчувствителност

<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана лекарствена реакция</b>
<b>Нарушения на нервната система</b>	Много чести	Главоболие (онкологично болни)
	Чести	Гърчове (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Главоболие (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Нечести	Инсулт Мозъчен кръвоизлив <sup>2</sup> Гърчове (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Мозъчносъдов инцидент <sup>2</sup> Хипертонична енцефалопатия Транзиторни исхемични атаки
<b>Нарушения на очите</b>	С неизвестна честота	Тромбоза на ретината
<b>Сърдечни нарушения</b>	С неизвестна честота	Миокарден инфаркт
<b>Съдови нарушения</b>	Чести	Тромбоза на дълбоките вени <sup>2</sup> (онкологично болни) Хипертония
	С неизвестна честота	Тромбоза на дълбоките вени <sup>2</sup> (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Артериална тромбоза Хипертонична криза
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	Чести	Белодробна емболия <sup>2</sup> (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Белодробна емболия <sup>2</sup> (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Много чести	Гадене
	Чести	Диария (онкологично болни) Повръщане
	Нечести	Диария (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Чести	Обрив
	С неизвестна честота	Ангионевротичен оток Уртикария
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	Много чести	Артралгия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Чести	Артралгия (онкологично болни)
	Нечести	Миалгия (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Миалгия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Вродени, фамилни и генетични нарушения</b>	С неизвестна честота	Порфирия



Системо-органични класове	Честота	Нежелана лекарствена реакция
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Много често	Пирексия (онкологично болни) Грипоподобно заболяване (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Често	Грипоподобно заболяване (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Липса на ефект от веществото Периферни отоци Пирексия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Реакции на мястото на инжектиране
<b>Изследвания</b>	С неизвестна честота	Положителни анти-еритропоетинови антитела <sup>1</sup>
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	Често	Шънтови тромбози, вкл. диализната апаратура (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)

<sup>1</sup> От клиничните проучвания не може да бъде направена оценка за честотата

<sup>2</sup> Включително случаи с фатален изход.

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l) могат да са свързани с повишен риск от сърдечно-съдови инциденти, вкл. смърт (вж. точка 4.4).

При пациенти на хемодиализа са се развили шънтови тромбози, особено при тези, които имат склонност към хипотония или чиито артериовенозни фистули имат усложнения (напр. стенози, аневризми и т.н.) (вж. точка 4.4).

##### Онкологично болни

Съобщава се за повишена честота на тромбоемболичните събития при онкологично болни, на които се прилагат ESA, включително еритропоетин алфа (вж. точка 4.4).

##### Хирургични пациенти

При пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция, с изходно ниво на хемоглобина от 10 до 13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), честотата на тромботичните/васкуларните събития (повечето от които са били тромбоза на дълбоките вени) в общата популация пациенти при клинични изпитвания е била сходна в групите, получаващи различни дози епоетин алфа и групата с плацебо, въпреки че клиничният опит е ограничен.

Освен това, при пациенти с изходно ниво на хемоглобин > 13 g/dl (8,1 mmol/l) не може да се изключи вероятността лечението с епоетин алфа да бъде свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/васкуларни събития.

##### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

#### 4.9 Предозиране

Терапевтичните граници на епоетин алфа са много широки. Предозирането на епоетин алфа може да предизвика ефекти, които са продължение на фармакологичните ефекти на хормона. Ако се установи прекомерно високо ниво на хемоглобина или на хематокрита, може да се извърши флеботомия. Трябва да се осигури допълнително поддържащо лечение според нуждите.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антианемични препарати, АТС код: B03XA01

Vinocrit е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

#### Механизъм на действие

Еритропоетинът е гликопротеин, който стимулира образуването на еритроцити от прекурсори, намиращи се в стволовите клетки в качеството си на стимулиращ митозата фактор и диференциращ хормон.

Апаратната молекулна маса на еритропоетина е 32 000 до 40 000 далтона. Протеиновата фракция на молекулата е около 58 % и се състои от 165 аминокиселини. Четирите въглехидратни вериги са свързани с протеина чрез три N-гликозидни връзки и една O-гликозидна връзка. Епоетин алфа, получен чрез генна технология е гликозилиран и идентичен по своя аминокиселинен и въглехидратен състав с ендогенния човешки еритропоетин, изолиран от урината на пациенти с анемия.

Vinocrit има най-високата възможна чистота според съвременните възможности. По-точно не се установяват остатъци от клетъчната линия, използвана за производството му, при концентрации на активната съставка, които се прилагат при хора.

#### Фармакодинамични ефекти

Биологичната ефикасност на епоетин алфа е доказана при различни животински модели *in vivo* (нормални плъхове и плъхове с анемия, полицитемични мишки). След прилагане на епоетин алфа, се увеличават броят на еритроцитите, стойностите на Hb и броят на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на <sup>59</sup>Fe.

При *in vitro* изследване (клетъчна култура от далак на мишка) след инкубиране с епоетин алфа, се наблюдава повишаване на <sup>3</sup>H-тимидиновата инкорпорация в еритроидни ядра на клетките от далак.

#### Клинична ефикасност и безопасност

С помощта на клетъчни култури от човешки костно-мозъчни клетки може да се докаже, че епоетин алфа стимулира еритропоезата специфично и не повлиява левкопоезата. Не е установено цитотоксично действие на епоетин алфа върху костно-мозъчните клетки.

721 онкологични пациенти на не-платинова химиотерапия са били включени в три плацебо контролирани проучвания, като 389 пациенти са с хематологични малигнени процеси (221 с мултиплен миелом, 144 с нехочкинов лимфом и 24 с други хематологични малигнени процеси)

и 332 пациенти със солидни тумори (172 на гърдата, 64 гинекологични, 23 на белия дроб, 22 на простатната жлеза, 21 стомашно-чревни и 30 с други видове тумори). В две големи отворени клинични проучвания са били включени 2 697 онкологично болни пациенти на не-платинова химиотерапия, от които 1 895 със солидни тумори (683 на гърдата, 260 на белия дроб, 174 гинекологични, 300 стомашно-чревни и 478 с други видове тумори) и 802 пациенти с хематологични малигнени процеси.

В проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, проведено при 375 пациенти с анемия с различни немиелоидни малигнени процеси, получаващи не-платинова химиотерапия е наблюдавано значимо намаление на свързаните с анемията последствия (напр. умора, намалена енергия и намалена активност), измерени чрез следните инструменти и скали: Функционална оценка на лечението на анемията при онкологично болни пациенти (Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An)) обща скала, FACT-An скала за уморяемост и Онкологична линейна аналогова скала (Cancer Linear Analogue Scale (CLAS)). Две други по-малки, рандомизирани, плацебо контролирани проучвания не успяват да покажат значимо подобряване на параметрите за качеството на живот, съответно, по EORTC-QLQ-C30 скалата или CLAS скалата.

Еритропоетинът е растежен фактор, който основно стимулира образуването на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани при пет големи контролирани проучвания, обхващащи общо 2 833 пациенти, от които четири са двойно-слепи плацебо контролирани и едно – отворено проучване. В проучванията са включени или пациенти, лекувани с химиотерапия (две проучвания), или са използвани популации пациенти, при които не са показани стимулиращи еритропоеза средства: анемия при пациенти с ракови заболявания, които не са на лечение с химиотерапия и пациенти с неоплазми в областта на главата и шията, подложени на лъчелечение. Таргетното ниво на хемоглобина при две от проучванията е  $> 13 \text{ g/dl}$  ( $8,1 \text{ mmol/l}$ ); при останалите три проучвания -  $12-14 \text{ g/dl}$  ( $7,5-8,7 \text{ mmol/l}$ ). При отвореното проучване не е установена разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролите. При четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват стабилна, необяснена, статистически значима свръх смъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани ракови заболявания, които получават човешки еритропоетин в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост при проучванията не може да бъде обяснен задоволително с разликите в честотата на тромбоза и свързаните усложнения между пациентите, получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, и тези от контролната група.

Извършен е също така анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 онкологично болни (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без лечение), които са били включени в 53 контролирани клинични проучвания с няколко различни епоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава оценка на коефициента на риск 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00, 1,12; 53 проучвания и 13933 пациенти), а при онкологично болните, които получават химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите също така показват и значимо повишен относителен риск за тромбоемболични събития при онкологично болните, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа и имат диабет тип 2, и ниво на хемоглобина  $\leq 11 \text{ g/dl}$ , пациентите са получили или лечение с дарбепоедин алфа за достигане на таргетно ниво на хемоглобина  $13 \text{ g/dl}$ , или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не е постигнало основната цел да демонстрира намаляване на риска от смъртност независимо от причината, сърдечно-съдова заболяемост или терминална бъбречна недостатъчност. Анализ на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95 % CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92

(1,38, 2,68), конгестивна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация поради миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), терминална бъбречна недостатъчност 1,02 (0,87, 1,18).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Бионаличността на епоетин алфа за подкожно приложение е значително по-ниска от тази на интравенозния лекарствен продукт: приблизително 20 %.

### Елиминиране

#### Интравенозно приложение

Измервания на епоетин алфа след многократно интравенозно приложение показват полуживот от приблизително 4 часа при здрави доброволци и до известна степен по-удължен полуживот при пациенти с бъбречна недостатъчност - около 5 часа. При деца е съобщен полуживот от около 6 часа.

#### Подкожно приложение

След подкожно инжектиране серумното ниво на епоетин алфа е много по-ниско от нивото, достигнато след интравенозно инжектиране. То се повишава бавно и достига пик между 12 и 18 часа след прилагане на дозата. Пикът е винаги значително по-нисък от този достигнат след интравенозно приложение (приблизително 1/20 от стойността).

Не е наблюдавано кумулиране: нивото остава същото, независимо дали се определя 24 часа след първата инжекция или 24 часа след последната инжекция.

Полуживотът при подкожно приложение е трудно да се оцени и се определя на около 24 часа.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

При някои предклинични токсикологични проучвания върху кучета и плъхове, но не и върху маймуни, приложението на епоетин алфа е свързано със субклинична костно-мозъчна фиброза (костно-мозъчната фиброза е познато усложнение при хронична бъбречна недостатъчност при хора и може да бъде свързано с вторичен хиперпаратиреоидизъм или с неизвестни фактори. Честотата на костно-мозъчна фиброза не се е повишила при проучване при пациенти на хемодиализа, които са лекувани с епоетин алфа в продължение на 3 години, в сравнение със съответстваща контролна група пациенти на хемодиализа, които не са лекувани с епоетин алфа).

При проучвания върху животни епоетин алфа показва намаляване на телесното тегло на фетуса, забавяне на процеса на осификация и повишаване на феталната смъртност, когато е прилаган седмично в дози, приблизително 20 пъти над препоръчаната седмична доза при хора. Тези изменения се обясняват като вторични вследствие намаляване на телесното тегло на майките.

Епоетин алфа не показва никакви изменения в бактериална клетъчна култура и в клетъчна култура от бозайници при изследвания за мутагенност и при *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

Не са провеждани дългосрочни изпитвания за канцерогенност. В литературата съществуват противоречиви съобщения относно това, дали еритропоетините могат да имат някаква значителна роля в туморната пролиферация. Тези съобщения се основават на *in vitro* находки от проби от човешки тумор, но не е сигурно дали имат някакво значение в клинична ситуация.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат  
Динатриев фосфат дихидрат  
Натриев хлорид  
Глицин  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции  
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)  
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

При амбулаторна употреба пациентът може да извади Vinocrit от хладилника и да го съхранява при температура под 25°C за еднократен период до 3 дни.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,7 ml разтвор в предварително напълнени спринцовки (стъкло тип I), със или без предпазител за иглата, с бутало (гума с тефлоново покритие), запечатани в блистер.

Опаковки от 1 или 6 спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Vinocrit не трябва да се използва и трябва да се изхвърли

- ако течността е оцветена или в нея се виждат плуващи частици.
- ако е нарушена целостта на опаковката.
- ако знаете или подозирате, че случайно е бил замразен или
- ако хладилникът е бил неизправен.

Предварително напълнените спринцовки са готови за употреба (вж. точка 4.2). Предварително напълнената спринцовка не трябва да се разклаца. Върху спринцовките има изпъкнало релефно градуиране с цел да може да се използва част от количеството, ако се наложи. Всеки пръстен от градуирането отговаря на обем от 0,1 ml. Продуктът е само за еднократна употреба. От всяка спринцовка вземайте само по една доза Vinocrit, като изхвърляте нежеланото количество разтвор преди инжектиране.

#### Използване на предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Предпазителят покрива иглата след инжектирането, за да се избегнат наранявания от убождане. Той не влияе на нормалното функциониране на спринцовката. Натискайте буталото бавно и равномерно до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото. Отстранете

спринцовката от пациента, като поддържате натиска върху буталото. Предпазителят ще покрие иглата при отпускането на буталото.

Използване на предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

Приложете дозата според стандартния протокол.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Австрия

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/410/017  
EU/1/07/410/018  
EU/1/07/410/039  
EU/1/07/410/040

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 28 август 2007  
Дата на последно подновяване: 18 юни 2012

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vinocrit 8 000 IU/0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от разтвора съдържа 10 000 IU епоетин алфа (epoetin alfa)\*, еквивалентни на 84,0 микрограма на ml

1 предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml съдържа 8 000 международни единици (IU), еквивалентни на 67,2 микрограма епоетин алфа. \* Произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от овариални клетки на китайски хамстер. За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (инжекция)  
Бистър, безцветен разтвор

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти:

- Лечение на анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при педиатрични и възрастни пациенти на хемодиализа и възрастни пациенти на перитонеална диализа (вж. точка 4.4).
- Лечение на тежка анемия от бъбречен произход, придружавана от клинични симптоми при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа (вж. точка 4.4).

Лечение на анемия и намаляване на необходимостта от трансфузия при възрастни пациенти на химиотерапия със солидни тумори, малигнен лимфом или мултиплен миелом и с риск от трансфузия, преценен въз основа на общото състояние на пациента (напр. сърдечно-съдов статус, анемия, съществуваща преди започване на химиотерапията).

Vinocrit може да се използва за увеличаване на добива на автоложна кръв от пациенти, включени в програмата за депониране на автоложна кръв. Прилагането му за това показание трябва да е преценено по отношение на съобщенията за риск от тромбоемболични събития. Лечението трябва да се прилага само на пациенти с умерена анемия (хемоглобин (Hb) 10-13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), без железен дефицит), ако няма възможност за депониране на кръв или то е недостатъчно, когато планираната голяма елективна операция изисква голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жени или 5 и повече единици за мъже).

Vinocrit може да се използва за намаляване на необходимостта от преливане на алогенна кръв при възрастни пациенти без железен дефицит преди голяма елективна ортопедична операция при наличие на голям риск от хемотрансфузионни усложнения. Употребата трябва да бъде ограничена предимно при пациенти с умерена анемия (Hb 10-13 g/dl или 6,2-8,1 mmol/l), които не са включени в програма за предварително вземане на автоложна кръв и се очаква умерена кръвозагуба от 900 до 1 800 ml.

Винаги трябва да се прилагат правилата на добра медицинска практика за работа с кръв при периперативни условия.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Vinocrit трябва да бъде започнато под наблюдението на лекари с опит в лечението на пациенти с горепосочените показания.

### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност:

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност лекарственият продукт трябва да се приложи интравенозно (вж. точка 4.4).

Симптомите на анемия и последствията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и съпътстващите заболявания; необходимо е лекарят да оцени индивидуалното клинично протичане и състояние на пациента.

Vinocrit трябва да се прилага за повишаване на нивото на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Трябва да се избягва повишаване на нивото на хемоглобина с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се направят съответни корекции на дозата, както е посочено. Поради интериндивидуална вариабилност, могат да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво на хемоглобина. Вариабилността на хемоглобина трябва да се контролира чрез промяна на дозата, като се има предвид таргетния диапазон за нивото на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). При педиатрични пациенти препоръчителният таргетен диапазон за нивото на хемоглобина е между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Трябва да се избягва поддържането на постоянно ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивото на хемоглобина се повишава с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или ако стойностите на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), намалете дозата на епоетин алфа с 25 %. Ако нивото на хемоглобина надхвърли 13 g/dl (8,1 mmol/l), преустановете терапията, докато спадне под 12 g/dl (7,5 mmol/l) и тогава започнете отново лечението с епоетин алфа с доза 25 % по-ниска от предходната доза.

Пациентите трябва да бъдат следени внимателно с цел да се осигури използването на най-ниската одобрена доза епоетин алфа, която осигурява адекватен контрол на анемията и на симптомите на анемия.

Стойностите на желязото трябва да бъдат изследвани преди и по време на лечението и ако е необходимо, да се добави желязо. Други причини за анемия, като дефицит на витамин В<sub>12</sub> или фолиева киселина, трябва да бъдат изключени преди началото на терапията с епоетин алфа. Липсата на повлияване при лечение с епоетин алфа може да се дължи на дефицит на желязо, фолат или витамин В<sub>12</sub>; алуминиева интоксикация; интеркурентни инфекции; възпалителни или травматични епизоди; окултно кървене; хемолиза и костно-мозъчна фиброза от всякакъв произход.

#### *Възрастни пациенти на хемодиализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

#### Коригираща фаза:

50 IU/kg 3 пъти седмично, приложени интравенозно. Когато е необходимо адаптиране на дозата, това трябва да се прави през интервали най-малко от 4 седмици. Всяка стъпка на увеличаване или намаляване на дозата трябва да бъде от 25 IU/kg 3 пъти седмично.



Поддържаща фаза:

Дозировката се адаптира, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l).

Препоръчваната обща седмична доза е между 75 и 300 IU/kg, приложени интравенозно.

Наличните клинични данни показват, че при пациенти с много ниско изходно ниво на хемоглобин (< 6 g/dl или < 3,75 mmol/l) може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти с не толкова тежка анемия в началото (Hb > 8 g/dl или > 5 mmol/l).

*Педиатрични пациенти на хемодиализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

50 IU/kg 3 пъти седмично интравенозно. Когато е необходимо адаптиране на дозата, това трябва да става постепенно със стъпка от 25 IU/kg 3 пъти седмично през интервали най-малко от 4 седмици до постигане на желаната цел.

Поддържаща фаза:

Дозировката се адаптира, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Обикновено деца под 30 kg изискват по-високи поддържащи дози отколкото деца над 30 kg и възрастни.

В клинични проучвания след 6 месечно лечение са наблюдавани следните поддържащи дози:

Тегло (kg)	Доза (IU/kg, 3 пъти седмично)	
	Медиана	Обичайна поддържаща доза
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Наличните клинични данни показват, че при педиатрични пациенти с много ниско изходно ниво на хемоглобин (< 6,8 g/dl или < 4,25 mmol/l) може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти с по-висок изходен хемоглобин (> 6,8 g/dl или > 4,25 mmol/l).

*Възрастни пациенти на перитонеална диализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

Начална доза от 50 IU/kg 2 пъти седмично, приложени интравенозно.

Поддържаща фаза:

Адаптиране на дозировката, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Поддържаща доза между 25 и 50 IU/kg 2 пъти седмично в две инжекции с равни дози.

*Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

Начална доза от 50 IU/kg 3 пъти седмично приложени интравенозно, последвана при необходимост от увеличаване на дозировката с 25 IU/kg (3 пъти седмично), докато се постигне желаната концентрация на хемоглобина (това се извършва постепенно на интервали от поне 4 седмици).

Поддържаща фаза:

Трябва да се направи подходящо адаптиране на дозата, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Удължаването на дозовите интервали може да наложи повишаване на дозата.

Максималната дозировка не трябва да надвишава 150 IU/kg 3 пъти седмично.

Пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия:

Епоетин алфа трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (т.е. концентрация на хемоглобин  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването; необходима е лекарска оценка на клиничния ход на всеки отделен пациент.

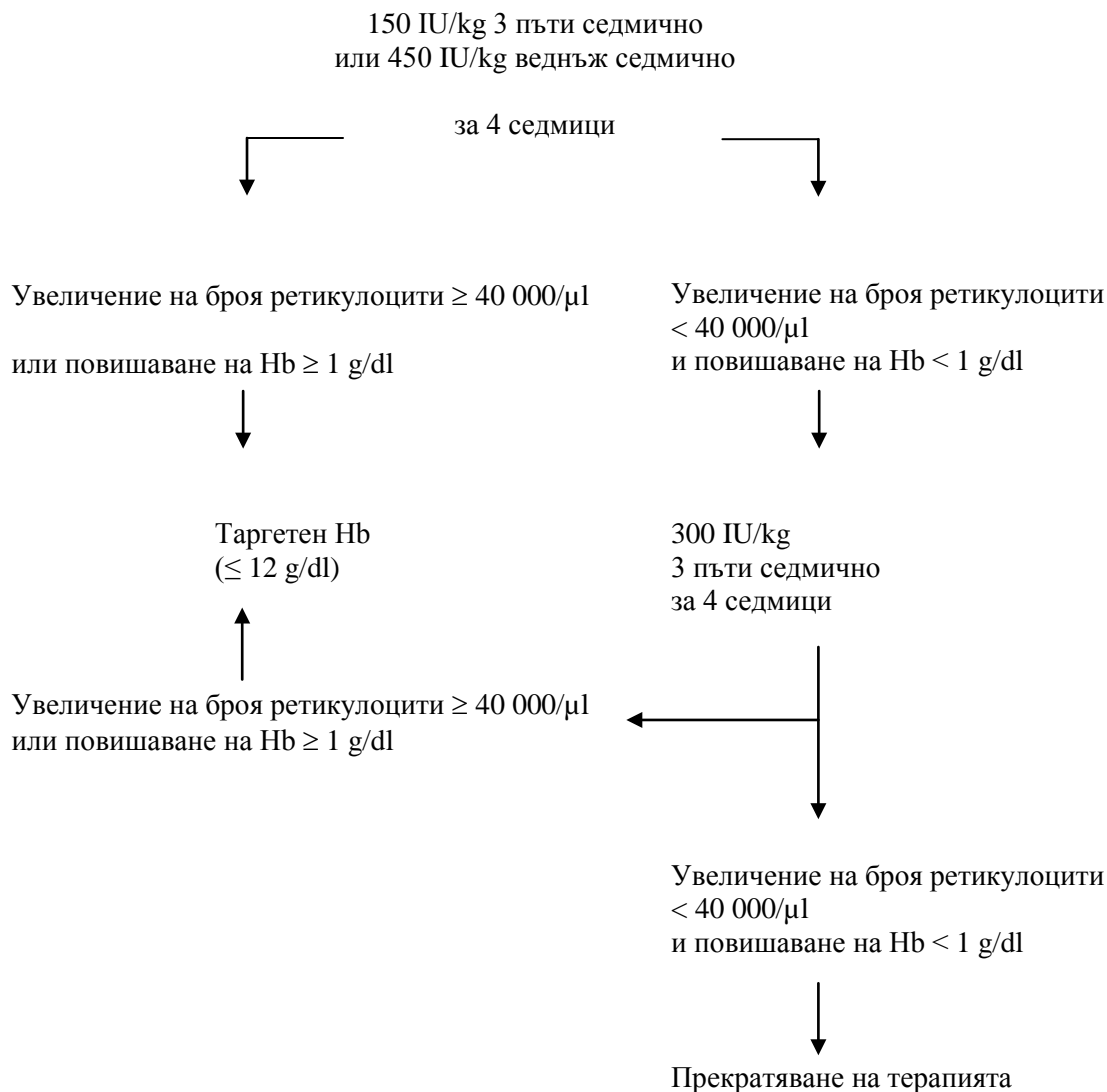
Поради интраиндивидуалната вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетният диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържането на постоянно ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l); препоръките за подходящи дозови корекции при стойности на хемоглобина, които надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l) са описани по-долу.

Лечението с епоетин алфа трябва да се продължи до един месец след приключване на химиотерапията.

Началната доза е 150 IU/kg приложена подкожно 3 пъти седмично. Алтернативно, епоетин алфа може да се прилага подкожно веднъж седмично с начална доза 450 IU/kg.

- Ако след четириседмично лечение хемоглобинът се е повишил поне с 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят на ретикулоцитите се е увеличил  $\geq 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, дозата трябва да остане 150 IU/kg 3 пъти седмично или 450 IU/kg веднъж седмично.
- Ако нивото на хемоглобина се е повишило с  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) и броят на ретикулоцитите се е увеличил  $< 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, дозата трябва да се увеличи до 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако след допълнително четириседмично лечение с 300 IU/kg 3 пъти седмично нивото на хемоглобина се е повишило с  $\geq 1$  g/dl ( $\geq 0,62$  mmol/l) или броят на ретикулоцитите се е увеличил  $\geq 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l, дозата трябва да остане 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако хемоглобинът се е повишил  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) и броят на ретикулоцитите се е увеличил с  $< 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, малко вероятно е да се получи повлияване от терапията с епоетин алфа и лечението трябва да бъде преустановено.

Препоръчаната схема на приложение е представен на следната диаграма:



Пациентите трябва да бъдат следени внимателно с цел да се осигури използването на най-ниската одобрена доза епоетин алфа, която осигурява адекватен контрол на симптомите на анемия.

Адаптиране на дозата с цел поддържане на концентрация на хемоглобина между 10 g/dl-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l):

Ако нивото на хемоглобина се повишава с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или ако стойностите на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), намалете дозата на епоетин алфа с около 25 до 50 %. Ако нивото на хемоглобина надхвърли 13 g/dl (8,1 mmol/l) преустановете терапията, докато спадне под 12 g/dl (7,5 mmol/l) и тогава започнете отново лечението с епоетин алфа с доза 25 % по-ниска от предходната.

Възрастни хирургични пациенти в програма за предварително депониране на автоложна кръв:

Vincrist трябва да се прилага интравенозно.

В периода на депониране на кръвта Vincrist трябва да се прилага след приключване на процедурата по депонирането на кръвта.

Пациентите с умерена анемия (хематокрит 33-39 %), изискващи депониране на  $\geq 4$  единици кръв, трябва да бъдат лекувани с Vincrist в доза 600 IU/kg телесна маса 2 пъти седмично в продължение на 3 седмици преди операцията. С прилагането на тази схема е било възможно да се изтеглят  $\geq 4$  единици кръв от 81 % от лекуваните с епоетин алфа пациенти в сравнение с

37 % от лекуваните с плацебо пациенти. Терапията с епоетин алфа е намалила риска за експозиция на хомоложна кръв с 50 % в сравнение с пациенти, които не получават епоетин алфа.

Всички пациенти на лечение с Vinocrit трябва да получават адекватни добавки, съдържащи желязо (напр. 200 mg перорално дневно двувалентно желязо) по време на курса на лечение. Приемът на желязо трябва да започне възможно най-рано, дори няколко седмици преди началото на депонирането на автоложна кръв, за да се достигне задоволителен железен запас преди началото на лечението с Vinocrit.

#### Възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция:

Трябва да се прилага подкожно.

Препоръчваният дозов режим е 600 IU/kg епоетин алфа, ежеседмично за три седмици (дни 21-ви, 14-ти и 7-ми) преди операцията и в деня на операцията (ден 0). Когато се налага да се съкрати времето преди операцията на по-малко от три седмици трябва да се приложат 300 IU/kg дневно епоетин алфа за 10 последователни дни преди операцията, в деня на операцията и 4 дни непосредствено след нея. Ако при провеждане на хематологични изследвания в предоперативния период хемоглобинът достигне ниво от 15 g/dl (9,38 mmol/l) или по-високо, приложението на епоетин алфа трябва да се прекрати и да не се прилагат следващи дози.

Трябва да се потвърди, че при започване на лечението пациентите нямат железен дефицит.

Всички пациенти, лекувани с епоетин алфа трябва да получават достатъчно добавки, съдържащи желязо (напр. 200 mg перорално дневно двувалентно желязо) по време на курса на лечение с епоетин алфа. Ако е възможно, приемът на желязо трябва да започне преди началото на лечението с епоетин алфа, за да се достигне задоволителен железен запас.

#### Начин на приложение

Както при всеки друг инжекционен продукт, проверете разтвора за наличие на видими частици и за промяна в цвета. Vinocrit е стерилен, но е продукт, който не съдържа консерванти и е само за еднократна употреба. Прилагайте необходимото количество.

Да не се прилага чрез интравенозна инфузия или смесен с други лекарствени продукти (моля, вижте точка 6.6 за допълнителна информация).

*Интравенозна инжекция:* за най-малко една до пет минути, в зависимост от общата доза. При пациенти на хемодиализа може да се приложи болус инжекция по време на диализната процедура чрез подходящ венозен вход в диализната линия. По друг начин инжекцията може да бъде приложена в края на диализата чрез канюлиране на фистулата, последвано от прилагане на 10 ml изотоничен физиологичен разтвор за промиване на системата и за осигуряване на пълно навлизане на продукта в кръвообращението.

При пациенти, които реагират на лечението с грипиподобни симптоми за предпочитане е по-бавно инжектиране.

*Подкожна инжекция:* максималния обем от 1 ml в едно място на инжектиране обикновено не трябва да се надвишава. При по-големи обеми, трябва да се избира повече от едно място на инжектиране.

Инжекциите се прилагат в областта на крайниците или предната коремна стена.

В случаите, когато лекарят прецени, че пациентът или грижещият се за него могат безопасно и ефективно да прилагат Vinocrit подкожно, трябва да се дадат инструкции за точната доза и приложението.

“Инструкции за самоинжектиране на Vinocrit” е поместена в края на листовката.

### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка б.1.
- Пациенти, които развиват придобита (чиста) аплазия на еритроцитите вследствие на лечение с някакъв еритропоетин не трябва да получават Vinocrit или друг еритропоетин (вж. точка 4.4 - Аплазия на еритроцитите).
- Неконтролирана хипертония.
- Хирургични пациенти, които по някаква причина не могат да получат подходяща антитромботична профилактика.
- Всички противопоказания, свързани с програмата за депониране на автоложна кръв, трябва да бъдат отчитани при пациенти, на които се прилага епоетин алфа.

Употребата на епоетин алфа при пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция и не участващи в програма за предварително вземане на автоложна кръв, е противопоказана при пациенти с тежка коронарна, периферна артериална, каротидна или церебро-васкуларна болест, включително пациенти със скорошен миокарден инфаркт или церебро-васкуларен инцидент.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Общи

При всички пациенти, получаващи епоетин алфа, кръвното налягане трябва внимателно да се проследява и контролира, ако е необходимо. Епоетин алфа трябва да се прилага с повишено внимание при наличие на нелекувана, недостатъчно лекувана или лошо контролирана хипертония. Възможно е да се наложи добавяне или подобряване на антихипертензивното лечение. Ако кръвното налягане не може да се контролира, лечението с епоетин алфа трябва да се прекрати.

Епоетин алфа трябва също да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия и хронична чернодробна недостатъчност.

На пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и ракови болни, които се лекуват с епоетин алфа, трябва редовно да се изследва хемоглобинът до постигане на стабилно ниво и периодично след това.

Нивата на хемоглобина трябва да се проследяват внимателно при всички пациенти поради потенциално повишения риск за тромбоемболични инциденти и за фатален изход, ако се лекуват пациенти с нива на хемоглобина над таргетните за дадено показание.

Възможно е умерено доза-зависимо покачване на броя на тромбоцитите в рамките на нормалните граници по време на лечението с епоетин алфа, което намалява по време на курса при продължителна терапия. В допълнение към това има съобщения за тромбоцитемия над нормалните граници. Препоръчва се броят на тромбоцитите да бъде редовно проследяван през първите 8 седмици от лечението.

Всички други причини за анемия (железен дефицит, хемолиза, загуба на кръв, дефицит на витамин В<sub>12</sub> или фолиева киселина) трябва да се вземат предвид и да се лекуват преди започване на терапията с епоетин алфа. В повечето случаи серумното ниво на феритин спада едновременно с повишаване на концентрацията в клетките. За да се осигури оптимално повлияване от лечението с епоетин алфа, трябва да се осигурят достатъчни железни запаси:

- добавки, съдържащи желязо, напр. 200-300 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно перорално (100-200 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно за педиатрични пациенти) се препоръчват при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, чийто ниво на феритин в серума е под 100 ng/ml;

- заместване с перорален прием на желязо 200-300 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно се препоръчва при всички онкологично болни пациенти със сатурация на трансферин под 20 %.

Всички тези допълнителни фактори за анемия трябва също внимателно да се обмислят преди да се предприеме увеличаване на дозата на епоетин алфа при онкологично болни пациенти.

Много рядко е наблюдавано развитие или обостряне на порфирия при пациенти, лекувани с епоетин алфа. Епоетин алфа трябва да се използва внимателно при пациенти с порфирия.

С цел да се подобри възможността за проследяване на стимулиращите еритропоезата средства (erythropoiesis stimulating agents – ESAs) името на приложеното стимулиращо еритропоезата средство трябва ясно да бъде записано (или указано) в картоната на пациента.

Пациентите трябва да преминават от едно ESA на друго под подходящо наблюдение.

#### Придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (ПАЕ)

Има съобщения за антияло-медирана ПАЕ след лечение с подкожно приложение на еритропоетин в продължение на месеци до години основно при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Съобщава се и за случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно се използват и епоетини. Vinocrit не е одобрен за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

При пациенти, развили внезапна липса на ефикасност, определена като намаляване на хемоглобина (1 до 2 g/dl или 0,62 до 1,25 mmol/l месечно) с увеличена нужда от кръвопреливане, трябва да се проследи броят на ретикулоцитите и да се проверят типичните причини за липса на отговор (напр. дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В<sub>12</sub>, алуминиева интоксикация, инфекция или възпаление, загуба на кръв и хемолиза).

При парадоксално спадане на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити се налага незабавно прекратяване на лечението с Vinocrit и провеждане на изследвания за търсене на антиеритропоетин антитела. За диагностиране на ПАЕ също така трябва да се има предвид изследване на костен мозък.

Не трябва да се започва терапия с други ESA поради риска от кръстосана реакция.

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните по отношение на имуногенната активност при подкожно приложение на Vinocrit при пациенти с риск за развитие на антияло-медирана ПАЕ, т.е. пациенти с бъбречна анемия, са недостатъчни. По тази причина при пациенти с бъбречна анемия лекарственият продукт трябва да се прилага интравенозно.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност степента на повишаване на хемоглобина трябва да е приблизително 1 g/dl (0,62 mmol/l) на месец и не трябва да надвишава 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец, с цел да се минимизира рискът за засилване на хипертонията.

#### Концентрация на хемоглобин

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, както се препоръчва в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови събития, включително инсулт, при прилагане на ESA за постигане на ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични проучвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивата, необходими за постигане на контрол върху симптомите на анемията и с цел избягване на трансфузия на кръв.

Някои пациенти с по-удължени дозови интервали (по-големи от веднъж седмично) на епоетин алфа може да не поддържат достатъчни нива на хемоглобина (вж. точка 5.1) и да имат нужда от повишаване на дозата на епоетин алфа. Нивата на хемоглобина трябва да бъдат редовно проследявани.

При пациенти на хемодиализа са се развили шънтови тромбози, особено при тези, които имат склонност към хипотония или чиито артериовенозни фистули имат усложнения (напр. стенози, аневризми и т.н.). При тези пациенти се препоръчва ранно ревизиране на шънта и антитромботичната профилактика чрез прилагане напр. на ацетилсалицилова киселина.

При отделни случаи е наблюдавана хиперкалиемия, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност трябва да се проследяват електролитите в серума. Ако се установят повишени или покачващи се нива на серумния калий, в допълнение към подходящо лечение на хиперкалиемията, трябва да се обмисли прекратяване на приложението на епоетин алфа, докато бъде коригирано серумното ниво на калия.

По време на хемодиализа често се налага увеличаване дозата на хепарина при терапия с епоетин алфа, тъй като се повишава концентрацията в клетките. Ако хепаринизацията не е оптимална е възможно запушване в диализната система.

Въз основа на наличната досега информация, коригирането на анемията с епоетин алфа при възрастни пациенти, които още не са подложени на диализа не увеличава степента на прогресия на бъбречната недостатъчност.

#### Лечение на пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия

Еритропоетините са растежни фактори, които основно стимулират образуването на еритроцити. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува становище, че епоетините могат да стимулират растежа на тумори. При няколко контролирани проучвания епоетините не са довели до повишение на общата преживяемост или до намаление на риска от прогресия на тумора при пациенти с анемия, дължаща се на раково заболяване.

При контролирани клинични проучвания приложението на епоетин алфа и ESA са довели до:

- понижаване на локорегионалния контрол при пациенти с напреднала неоплазма в областта на главата и шията, подложени на лъчелечение, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин по-високо от 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- скъсяване на общата преживяемост и повишаване на смъртността поради прогресия на заболяването към четвъртия месец при пациенти с метастатичен карцином на гърдата, подложени на химиотерапия, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишаване на риска за смърт, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l), при пациенти с активна неоплазма, които не са подложени нито на химио-, нито на лъчетерапия. ESAs не са показани за употреба при тази популация пациенти.

С оглед на изложеното по-горе, при някои клинични ситуации кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение на анемията при пациенти с карцином. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да е базирано на оценка на съотношението полза/риск, в която да участва и самият пациент, като трябва да се отчита конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий; тежестта на анемията; очакваната преживяемост; средата, в която се осъществява лечението на пациента; предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При онкологични пациенти, подложени на химиотерапия, когато се преценява дали лечението с епоетин алфа е подходящо, трябва да се отчита 2- до 3-седмичното закъснение между прилагането на епоетин алфа и появата на стимулираните с еритропоетина еритроцити (пациенти с риск за хемотрансфузия).

Наблюдавана е повишена честота на съдови тромботични събития (СТС) при онкологично болни, които получават стимулиращи еритропоезата средства (вж. точка 4.8). Този риск трябва внимателно да бъде преценен в сравнение с очакваната полза от лечението (с епоетин алфа), особено при раково болни с повишен риск за съдови тромботични събития като напр. затлъстяване и пациенти с анамнеза за СТС в миналото (напр. тромбоза на дълбоките вени или белодробна емболия). Едно изследователско проучване (проучването BEST) при жени с метастатичен рак на гърдата е било планирано с цел да определи дали прилагането на епоетин алфа и след корекция на анемията би могло да доведе до по-добри резултати от лечението. При това проучване честотата на фатални тромбоемболични събития е била по-висока при пациентите, получаващи епоетин алфа в сравнение с пациентите, които са получавали плацебо (вж. точка 5.1).

#### Хирургични пациенти в програма за депониране на автоложна кръв

Трябва да се спазват всички специални предупреждения и предпазни мерки, отнасящи се до програмите за депониране на автоложна кръв и особено тези за рутинно заместване на обем.

#### Пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции

При пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции, причините за анемията трябва се установят и лекуват по възможност преди началото на лечението с епоетин алфа. Тромботичните събития могат да представляват риск за тази популация и тази възможност трябва да се прецени внимателно на фона на очакваната полза от лечението при тази група пациенти.

Пациентите, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции трябва да получават адекватна анти тромботична профилактика, понеже могат да се развият тромботични и съдови събития при хирургични пациенти, особено при тези с подлежащо сърдечно-съдово заболяване. В допълнение към това, трябва да се вземат специални предпазни мерки при пациенти с предразположение за развитие на тромбоза на дълбоките вени (DVT). Допълнително при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl (8,1 mmol/l) не може да се изключи възможността лечението с епоетин алфа да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития. По тази причина той не трябва да се използва при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl (8,1 mmol/l).

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на предварително напълнена спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Няма данни, показващи, че лечението с епоетин алфа променя метаболизма на други лекарствени продукти.

Има потенциал за взаимодействие с циклоспорин, тъй като той се свързва с еритроцитите. Ако епоетин алфа се прилага едновременно с циклоспорин, нивото в кръвта на циклоспорин трябва да се проследява и дозата на циклоспорин да се коригира при повишение на хематокрита.

Няма данни за взаимодействие между епоетин алфа и гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) или гранулоцит-макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) по отношение на хематологичната диференциация или пролиферация на проби от туморна биопсия *in vitro*.



## Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на епоетин алфа при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Следователно:

- При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност Vinocit трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск за плода.
- Не се препоръчва употребата на епоетин алфа при бременни хирургични пациентки, които участват в програма за депониране на автоложна кръв.

#### Кърмене

Не е известно дали епоетин алфа се екскретира в кърмата.

Епоетин алфа трябва да се използва с повишено внимание при кърмачки. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/прекъсне кърменето или да се продължи/прекъсне терапията с епоетин алфа, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с епоетин алфа за жената.

Не се препоръчва употребата на епоетин алфа при кърмещи хирургични пациентки, които участват в програма за депониране на автоложна кръв.

#### Фертилитет

Липсват данни относно фертилитета.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Vinocit не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

При онкологично болни и при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност най-честата нежелана реакция по време на лечението с епоетин алфа е доза-зависимото повишаване на кръвното налягане или влошаването на съществуващата хипертония. Трябва да се проследява кръвното налягане, особено в началото на лечението (вж. точка 4.4). Други чести нежелани реакции, които са били наблюдавани при клиничните проучвания с епоетин алфа, са тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия, гърчове, диария, гадене, главоболие, грипоподобно заболяване, пирексия, обрив и повръщане. Грипоподобното заболяване, включващо главоболие, артралгия, миалгия и пирексия, може да се прояви особено в началото на лечението. Честотата може да варира в зависимост от показанието (вж. таблицата по-долу).

В проучвания с удължени дозови интервали при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са неподложени на диализа, има съобщения за конгестия на дихателните пътища, включваща случаи на конгестия на горните дихателни пътища, назална конгестия и назофарингит.

Сериозните нежелани лекарствени реакции включват венозна и артериална тромбоза и емболия (вкл. някои с фатален изход), като тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия,

артериална тромбоза (вкл. миокарден инфаркт и миокардна исхемия), тромбоза на ретината и тромбоза на шънтове (вкл. диализната апаратура). Допълнително при клиничните проучвания с епоетин алфа има съобщения за мозъчносъдови инциденти (вкл. мозъчен инсулт и мозъчен кръвоизлив) и транзиторни исхемични атаки.

Има съобщения за аневризми.

Има съобщения за реакции на свръхчувствителност, вкл. случаи на обрив, уртикария, анафилактични реакции и ангионевротичен оток.

Също така по време на лечение с епоетин алфа са се развили хипертонични кризи с енцефалопатия и гърчове, които са наложили незабавна лекарска помощ и интензивно лечение при пациенти, които преди това са били с нормално кръвно налягане. Особено внимание трябва да се обръща на внезапно настъпило остро мигренозно главоболие като възможен предупредителен сигнал.

Има много редки съобщения за антитяло-медирана чиста аплазия на еритроцитите (при < 1/10 000 случая на пациентогодини) след лечение с продължителност месеци до години с еритропоетин алфа (вж. точка 4.4).

Общият профил на безопасността на епоетин алфа е оценен при 142 индивиди с хронична бъбречна недостатъчност и при 765 индивиди с онкологично заболяване, които са участвали в плацебо контролирани, двойно-слепи клинични проучвания по регистър. Нежеланите лекарствени реакции, които са били съобщени при  $\geq 0,2\%$  от лекуваните с епоетин алфа пациенти при тези проучвания, при допълнителни клинични проучвания и при постмаркетинговия опит, са изброени по-долу по системно-органи класове и по честота.

#### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Честотите се дефинират като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до < 1/10); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до < 1/100); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана лекарствена реакция</b>
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	Нечести	Тромбоцитемия (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Еритропоетин антитяло-медирана чиста аплазия на еритроцитите <sup>1</sup> Тромбоцитемия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Нарушения на имунната система</b>	С неизвестна честота	Анафилактична реакция Свръхчувствителност

<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана лекарствена реакция</b>
<b>Нарушения на нервната система</b>	Много чести	Главоболие (онкологично болни)
	Чести	Гърчове (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Главоболие (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Нечести	Инсулт Мозъчен кръвоизлив <sup>2</sup> Гърчове (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Мозъчносъдов инцидент <sup>2</sup> Хипертонична енцефалопатия Транзиторни исхемични атаки
<b>Нарушения на очите</b>	С неизвестна честота	Тромбоза на ретината
<b>Сърдечни нарушения</b>	С неизвестна честота	Миокарден инфаркт
<b>Съдови нарушения</b>	Чести	Тромбоза на дълбоките вени <sup>2</sup> (онкологично болни) Хипертония
	С неизвестна честота	Тромбоза на дълбоките вени <sup>2</sup> (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Артериална тромбоза Хипертонична криза
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	Чести	Белодробна емболия <sup>2</sup> (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Белодробна емболия <sup>2</sup> (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Много чести	Гадене
	Чести	Диария (онкологично болни) Повръщане
	Нечести	Диария (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Чести	Обрив
	С неизвестна честота	Ангионевротичен оток Уртикария
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	Много чести	Артралгия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Чести	Артралгия (онкологично болни)
	Нечести	Миалгия (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Миалгия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Вродени, фамилни и генетични нарушения</b>	С неизвестна честота	Порфирия

Системо-органични класове	Честота	Нежелана лекарствена реакция
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Много често	Пирексия (онкологично болни) Грипоподобно заболяване (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Често	Грипоподобно заболяване (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Липса на ефект от веществото Периферни отоци Пирексия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Реакции на мястото на инжектиране
<b>Изследвания</b>	С неизвестна честота	Положителни анти-еритропоетини антитела <sup>1</sup>
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	Често	Шънтови тромбози, вкл. диализната апаратура (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)

<sup>1</sup> От клиничните проучвания не може да бъде направена оценка за честотата

<sup>2</sup> Включително случаи с фатален изход.

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l) могат да са свързани с повишен риск от сърдечно-съдови инциденти, вкл. смърт (вж. точка 4.4).

При пациенти на хемодиализа са се развили шънтови тромбози, особено при тези, които имат склонност към хипотония или чиито артериовенозни фистули имат усложнения (напр. стенози, аневризми и т.н.) (вж. точка 4.4).

##### Онкологично болни

Съобщава се за повишена честота на тромбоемболичните събития при онкологично болни, на които се прилагат ESA, включително еритропоетин алфа (вж. точка 4.4).

##### Хирургични пациенти

При пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция, с изходно ниво на хемоглобина от 10 до 13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), честотата на тромботичните/васкуларните събития (повечето от които са били тромбоза на дълбоките вени) в общата популация пациенти при клинични изпитвания е била сходна в групите, получаващи различни дози епоетин алфа и групата с плацебо, въпреки че клиничният опит е ограничен.

Освен това, при пациенти с изходно ниво на хемоглобин > 13 g/dl (8,1 mmol/l) не може да се изключи вероятността лечението с епоетин алфа да бъде свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/васкуларни събития.

##### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## 4.9 Предозиране

Терапевтичните граници на епоетин алфа са много широки. Предозирането на епоетин алфа може да предизвика ефекти, които са продължение на фармакологичните ефекти на хормона. Ако се установи прекомерно високо ниво на хемоглобина или на хематокрита, може да се извърши флеботомия. Трябва да се осигури допълнително поддържащо лечение според нуждите.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антианемични препарати, АТС код: B03XA01

Vinocrit е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

#### Механизъм на действие

Еритропоетинът е гликопротеин, който стимулира образуването на еритроцити от прекурсори, намиращи се в стволовите клетки в качеството си на стимулиращ митозата фактор и диференциращ хормон.

Апаратната молекулна маса на еритропоетина е 32 000 до 40 000 далтона. Протеиновата фракция на молекулата е около 58 % и се състои от 165 аминокиселини. Четирите въглехидратни вериги са свързани с протеина чрез три N-гликозидни връзки и една O-гликозидна връзка. Епоетин алфа, получен чрез генна технология е гликозилиран и идентичен по своя аминокиселинен и въглехидратен състав с ендогенния човешки еритропоетин, изолиран от урината на пациенти с анемия.

Vinocrit има най-високата възможна чистота според съвременните възможности. По-точно не се установяват остатъци от клетъчната линия, използвана за производството му, при концентрации на активната съставка, които се прилагат при хора.

#### Фармакодинамични ефекти

Биологичната ефикасност на епоетин алфа е доказана при различни животински модели *in vivo* (нормални плъхове и плъхове с анемия, полицитемични мишки). След прилагане на епоетин алфа, се увеличават броят на еритроцитите, стойностите на Hb и броят на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на <sup>59</sup>Fe.

При *in vitro* изследване (клетъчна култура от далак на мишка) след инкубиране с епоетин алфа, се наблюдава повишаване на <sup>3</sup>H-тимидиновата инкорпорация в еритроидни ядра на клетките от далак.

#### Клинична ефикасност и безопасност

С помощта на клетъчни култури от човешки костно-мозъчни клетки може да се докаже, че епоетин алфа стимулира еритропоезата специфично и не повлиява левкопоезата. Не е установено цитотоксично действие на епоетин алфа върху костно-мозъчните клетки.

721 онкологични пациенти на не-платинова химиотерапия са били включени в три плацебо контролирани проучвания, като 389 пациенти са с хематологични малигнени процеси (221 с мултиплен миелом, 144 с нехочкинов лимфом и 24 с други хематологични малигнени процеси)

и 332 пациенти със солидни тумори (172 на гърдата, 64 гинекологични, 23 на белия дроб, 22 на простатната жлеза, 21 стомашно-чревни и 30 с други видове тумори). В две големи отворени клинични проучвания са били включени 2 697 онкологично болни пациенти на не-платинова химиотерапия, от които 1 895 със солидни тумори (683 на гърдата, 260 на белия дроб, 174 гинекологични, 300 стомашно-чревни и 478 с други видове тумори) и 802 пациенти с хематологични малигнени процеси.

В проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, проведено при 375 пациенти с анемия с различни немиелоидни малигнени процеси, получаващи не-платинова химиотерапия е наблюдавано значимо намаление на свързаните с анемията последствия (напр. умора, намалена енергия и намалена активност), измерени чрез следните инструменти и скали: Функционална оценка на лечението на анемията при онкологично болни пациенти (Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An)) обща скала, FACT-An скала за уморяемост и Онкологична линейна аналогова скала (Cancer Linear Analogue Scale (CLAS)). Две други по-малки, рандомизирани, плацебо контролирани проучвания не успяват да покажат значимо подобряване на параметрите за качеството на живот, съответно, по EORTC-QLQ-C30 скалата или CLAS скалата.

Еритропоетинът е растежен фактор, който основно стимулира образуването на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани при пет големи контролирани проучвания, обхващащи общо 2 833 пациенти, от които четири са двойно-слепи плацебо контролирани и едно – отворено проучване. В проучванията са включени или пациенти, лекувани с химиотерапия (две проучвания), или са използвани популации пациенти, при които не са показани стимулиращи еритропоезата средства: анемия при пациенти с ракови заболявания, които не са на лечение с химиотерапия и пациенти с неоплазми в областта на главата и шията, подложени на лъчелечение. Таргетното ниво на хемоглобина при две от проучванията е  $> 13 \text{ g/dl}$  ( $8,1 \text{ mmol/l}$ ); при останалите три проучвания -  $12-14 \text{ g/dl}$  ( $7,5-8,7 \text{ mmol/l}$ ). При отвореното проучване не е установена разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролите. При четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват стабилна, необяснена, статистически значима свръх смъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани ракови заболявания, които получават човешки еритропоетин в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост при проучванията не може да бъде обяснен задоволително с разликите в честотата на тромбоза и свързаните усложнения между пациентите, получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, и тези от контролната група.

Извършен е също така анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 онкологично болни (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без лечение), които са били включени в 53 контролирани клинични проучвания с няколко различни еритропоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава оценка на коефициента на риск 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00, 1,12; 53 проучвания и 13933 пациенти), а при онкологично болните, които получават химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите също така показват и значимо повишен относителен риск за тромбоемболични събития при онкологично болните, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа и имат диабет тип 2, и ниво на хемоглобина  $\leq 11 \text{ g/dl}$ , пациентите са получили или лечение с дарбепоетин алфа за достигане на таргетно ниво на хемоглобина  $13 \text{ g/dl}$ , или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не е постигнало основната цел да демонстрира намаляване на риска от смъртност независимо от причината, сърдечно-съдова заболеваемост или терминална бъбречна недостатъчност. Анализ на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95 % CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92

(1,38, 2,68), конгестивна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация поради миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), терминална бъбречна недостатъчност 1,02 (0,87, 1,18).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Бионаличността на епоетин алфа за подкожно приложение е значително по-ниска от тази на интравенозния лекарствен продукт: приблизително 20 %.

### Елиминиране

#### Интравенозно приложение

Измервания на епоетин алфа след многократно интравенозно приложение показват полуживот от приблизително 4 часа при здрави доброволци и до известна степен по-удължен полуживот при пациенти с бъбречна недостатъчност - около 5 часа. При деца е съобщен полуживот от около 6 часа.

#### Подкожно приложение

След подкожно инжектиране серумното ниво на епоетин алфа е много по-ниско от нивото, достигнато след интравенозно инжектиране. То се повишава бавно и достига пик между 12 и 18 часа след прилагане на дозата. Пикът е винаги значително по-нисък от този достигнат след интравенозно приложение (приблизително 1/20 от стойността).

Не е наблюдавано кумулиране: нивото остава същото, независимо дали се определя 24 часа след първата инжекция или 24 часа след последната инжекция.

Полуживотът при подкожно приложение е трудно да се оцени и се определя на около 24 часа.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

При някои предклинични токсикологични проучвания върху кучета и плъхове, но не и върху маймуни, приложението на епоетин алфа е свързано със субклинична костно-мозъчна фиброза (костно-мозъчната фиброза е познато усложнение при хронична бъбречна недостатъчност при хора и може да бъде свързано с вторичен хиперпаратиреоидизъм или с неизвестни фактори. Честотата на костно-мозъчна фиброза не се е повишила при проучване при пациенти на хемодиализа, които са лекувани с епоетин алфа в продължение на 3 години, в сравнение със съответстваща контролна група пациенти на хемодиализа, които не са лекувани с епоетин алфа).

При проучвания върху животни епоетин алфа показва намаляване на телесното тегло на фетуса, забавяне на процеса на осификация и повишаване на феталната смъртност, когато е прилаган седмично в дози, приблизително 20 пъти над препоръчаната седмична доза при хора. Тези изменения се обясняват като вторични вследствие намаляване на телесното тегло на майките.

Епоетин алфа не показва никакви изменения в бактериална клетъчна култура и в клетъчна култура от бозайници при изследвания за мутагенност и при *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

Не са провеждани дългосрочни изпитвания за канцерогенност. В литературата съществуват противоречиви съобщения относно това, дали еритропоетините могат да имат някаква значителна роля в туморната пролиферация. Тези съобщения се основават на *in vitro* находки от проби от човешки тумор, но не е сигурно дали имат някакво значение в клинична ситуация.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат  
Динатриев фосфат дихидрат  
Натриев хлорид  
Глицин  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции  
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)  
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

При амбулаторна употреба пациентът може да извади Vinocrit от хладилника и да го съхранява при температура под 25°C за еднократен период до 3 дни.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,8 ml разтвор в предварително напълнени спринцовки (стъкло тип I), със или без предпазител за иглата, с бутало (гума с тефлоново покритие), запечатани в блистер.

Опаковки от 1 или 6 спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Vinocrit не трябва да се използва и трябва да се изхвърли

- ако течността е оцветена или в нея се виждат плуващи частици.
- ако е нарушена целостта на опаковката.
- ако знаете или подозирате, че случайно е бил замразен или
- ако хладилникът е бил неизправен.

Предварително напълнените спринцовки са готови за употреба (вж. точка 4.2). Предварително напълнената спринцовка не трябва да се разклаца. Върху спринцовките има изпъкнало релефно градуиране с цел да може да се използва част от количеството, ако се наложи. Всеки пръстен от градуирането отговаря на обем от 0,1 ml. Продуктът е само за еднократна употреба. От всяка спринцовка вземайте само по една доза Vinocrit, като изхвърляте нежеланото количество разтвор преди инжектиране.

#### Използване на предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Предпазителят покрива иглата след инжектирането, за да се избегнат наранявания от убождане. Той не влияе на нормалното функциониране на спринцовката. Натискайте буталото бавно и равномерно до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото. Отстранете



спринцовката от пациента, като поддържате натиска върху буталото. Предпазителят ще покрие иглата при отпускането на буталото.

Използване на предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

Приложете дозата според стандартния протокол.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Австрия

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/410/013  
EU/1/07/410/014  
EU/1/07/410/041  
EU/1/07/410/042

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 28 август 2007  
Дата на последно подновяване: 18 юни 2012

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vinocrit 9 000 IU/0,9 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от разтвора съдържа 10 000 IU епоетин алфа (epoetin alfa)\*, еквивалентни на 84,0 микрограма на ml

1 предварително напълнена спринцовка от 0,9 ml съдържа 9 000 международни единици (IU), еквивалентни на 75,6 микрограма епоетин алфа. \* Произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от овариални клетки на китайски хамстер. За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (инжекция)  
Бистър, безцветен разтвор

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти:

- Лечение на анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при педиатрични и възрастни пациенти на хемодиализа и възрастни пациенти на перитонеална диализа (вж. точка 4.4).
- Лечение на тежка анемия от бъбречен произход, придружавана от клинични симптоми при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа (вж. точка 4.4).

Лечение на анемия и намаляване на необходимостта от трансфузия при възрастни пациенти на химиотерапия със солидни тумори, малигнен лимфом или мултиплен миелом и с риск от трансфузия, преценен въз основа на общото състояние на пациента (напр. сърдечно-съдов статус, анемия, съществуваща преди започване на химиотерапията).

Vinocrit може да се използва за увеличаване на добива на автоложна кръв от пациенти, включени в програмата за депониране на автоложна кръв. Прилагането му за това показание трябва да е преценено по отношение на съобщенията за риск от тромбоемболични събития. Лечението трябва да се прилага само на пациенти с умерена анемия (хемоглобин (Hb) 10-13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), без железен дефицит), ако няма възможност за депониране на кръв или то е недостатъчно, когато планираната голяма елективна операция изисква голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жени или 5 и повече единици за мъже).

Vinocrit може да се използва за намаляване на необходимостта от преливане на алогенна кръв при възрастни пациенти без железен дефицит преди голяма елективна ортопедична операция при наличие на голям риск от хемотрансфузионни усложнения. Употребата трябва да бъде ограничена предимно при пациенти с умерена анемия (Hb 10-13 g/dl или 6,2-8,1 mmol/l), които не са включени в програма за предварително вземане на автоложна кръв и се очаква умерена кръвозагуба от 900 до 1 800 ml.

Винаги трябва да се прилагат правилата на добра медицинска практика за работа с кръв при периперативни условия.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Vinocrit трябва да бъде започнато под наблюдението на лекари с опит в лечението на пациенти с горепосочените показания.

### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност:

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност лекарственият продукт трябва да се приложи интравенозно (вж. точка 4.4).

Симптомите на анемия и последствията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и съпътстващите заболявания; необходимо е лекарят да оцени индивидуалното клинично протичане и състояние на пациента.

Vinocrit трябва да се прилага за повишаване на нивото на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Трябва да се избягва повишаване на нивото на хемоглобина с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се направят съответни корекции на дозата, както е посочено. Поради интериндивидуална вариабилност, могат да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво на хемоглобина. Вариабилността на хемоглобина трябва да се контролира чрез промяна на дозата, като се има предвид таргетния диапазон за нивото на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). При педиатрични пациенти препоръчителният таргетен диапазон за нивото на хемоглобина е между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Трябва да се избягва поддържането на постоянно ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивото на хемоглобина се повишава с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или ако стойностите на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), намалете дозата на епоетин алфа с 25 %. Ако нивото на хемоглобина надхвърли 13 g/dl (8,1 mmol/l), преустановете терапията, докато спадне под 12 g/dl (7,5 mmol/l) и тогава започнете отново лечението с епоетин алфа с доза 25 % по-ниска от предходната доза.

Пациентите трябва да бъдат следени внимателно с цел да се осигури използването на най-ниската одобрена доза епоетин алфа, която осигурява адекватен контрол на анемията и на симптомите на анемия.

Стойностите на желязото трябва да бъдат изследвани преди и по време на лечението и ако е необходимо, да се добави желязо. Други причини за анемия, като дефицит на витамин В<sub>12</sub> или фолиева киселина, трябва да бъдат изключени преди началото на терапията с епоетин алфа. Липсата на повлияване при лечение с епоетин алфа може да се дължи на дефицит на желязо, фолат или витамин В<sub>12</sub>; алуминиева интоксикация; интеркурентни инфекции; възпалителни или травматични епизоди; окултно кървене; хемолиза и костно-мозъчна фиброза от всякакъв произход.

#### *Възрастни пациенти на хемодиализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

#### Коригираща фаза:

50 IU/kg 3 пъти седмично, приложени интравенозно. Когато е необходимо адаптиране на дозата, това трябва да се прави през интервали най-малко от 4 седмици. Всяка стъпка на увеличаване или намаляване на дозата трябва да бъде от 25 IU/kg 3 пъти седмично.

Поддържаща фаза:

Дозировката се адаптира, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l).

Препоръчаната обща седмична доза е между 75 и 300 IU/kg, приложени интравенозно.

Наличните клинични данни показват, че при пациенти с много ниско изходно ниво на хемоглобин (< 6 g/dl или < 3,75 mmol/l) може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти с не толкова тежка анемия в началото (Hb > 8 g/dl или > 5 mmol/l).

*Педиатрични пациенти на хемодиализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

50 IU/kg 3 пъти седмично интравенозно. Когато е необходимо адаптиране на дозата, това трябва да става постепенно със стъпка от 25 IU/kg 3 пъти седмично през интервали най-малко от 4 седмици до постигане на желаната цел.

Поддържаща фаза:

Дозировката се адаптира, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Обикновено деца под 30 kg изискват по-високи поддържащи дози отколкото деца над 30 kg и възрастни.

В клинични проучвания след 6 месечно лечение са наблюдавани следните поддържащи дози:

Тегло (kg)	Доза (IU/kg, 3 пъти седмично)	
	Медиана	Обичайна поддържаща доза
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Наличните клинични данни показват, че при педиатрични пациенти с много ниско изходно ниво на хемоглобин (< 6,8 g/dl или < 4,25 mmol/l) може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти с по-висок изходен хемоглобин (> 6,8 g/dl или > 4,25 mmol/l).

*Възрастни пациенти на перитонеална диализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

Начална доза от 50 IU/kg 2 пъти седмично, приложени интравенозно.

Поддържаща фаза:

Адаптиране на дозировката, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Поддържаща доза между 25 и 50 IU/kg 2 пъти седмично в две инжекции с равни дози.

*Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

Начална доза от 50 IU/kg 3 пъти седмично приложени интравенозно, последвана при необходимост от увеличаване на дозировката с 25 IU/kg (3 пъти седмично), докато се постигне желаната концентрация на хемоглобина (това се извършва постепенно на интервали от поне 4 седмици).

Поддържаща фаза:

Трябва да се направи подходящо адаптиране на дозата, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Удължаването на дозовите интервали може да наложи повишаване на дозата.

Максималната дозировка не трябва да надвишава 150 IU/kg 3 пъти седмично.

Пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия:

Епоетин алфа трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (т.е. концентрация на хемоглобин  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването; необходима е лекарска оценка на клиничния ход на всеки отделен пациент.

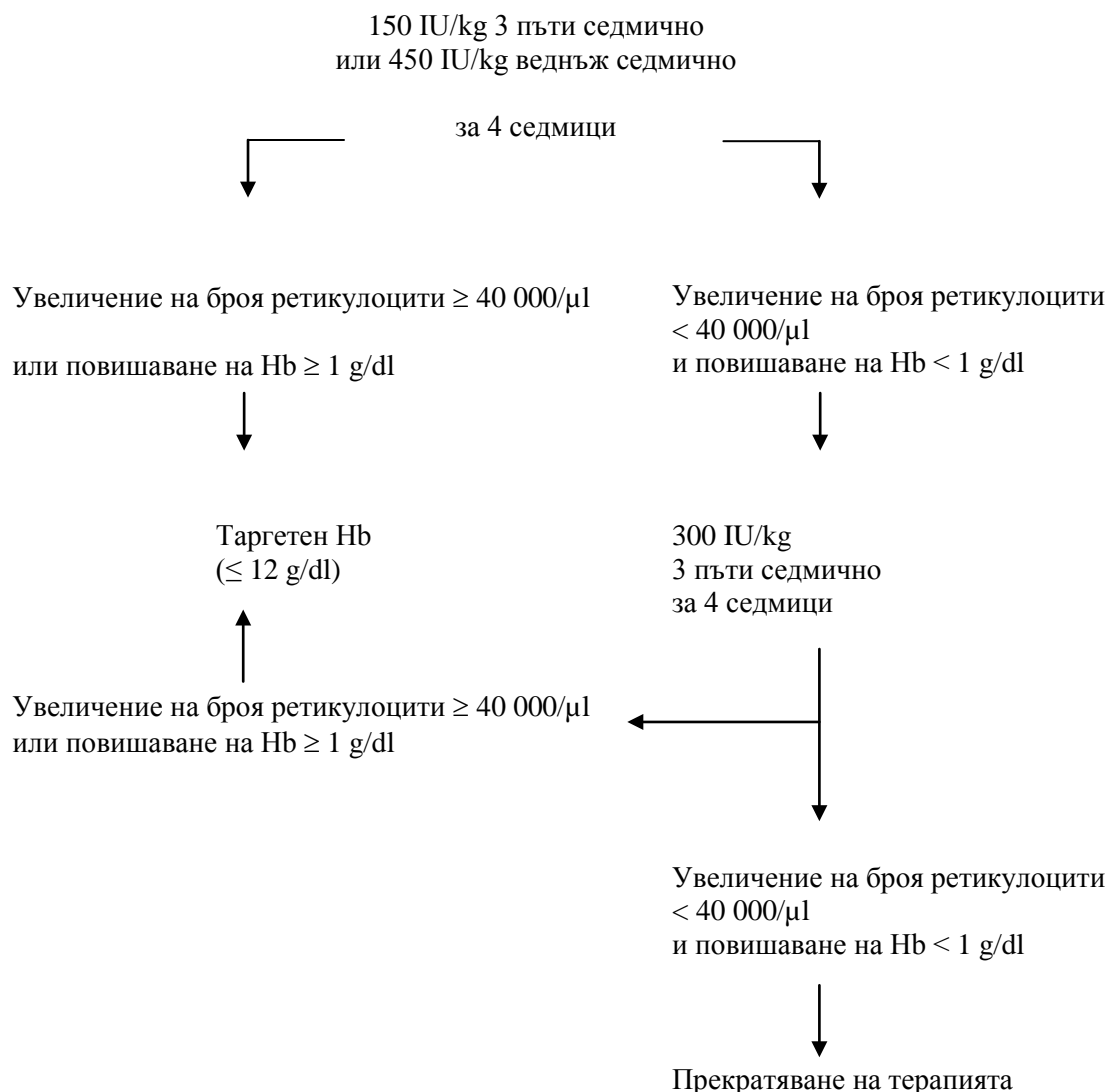
Поради интраиндивидуалната вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетният диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържането на постоянно ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l); препоръките за подходящи дозови корекции при стойности на хемоглобина, които надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l) са описани по-долу.

Лечението с епоетин алфа трябва да се продължи до един месец след приключване на химиотерапията.

Началната доза е 150 IU/kg приложена подкожно 3 пъти седмично. Алтернативно, епоетин алфа може да се прилага подкожно веднъж седмично с начална доза 450 IU/kg.

- Ако след четириседмично лечение хемоглобинът се е повишил поне с 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят на ретикулоцитите се е увеличил  $\geq 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, дозата трябва да остане 150 IU/kg 3 пъти седмично или 450 IU/kg веднъж седмично.
- Ако нивото на хемоглобина се е повишило с  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) и броят на ретикулоцитите се е увеличил  $< 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, дозата трябва да се увеличи до 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако след допълнително четириседмично лечение с 300 IU/kg 3 пъти седмично нивото на хемоглобина се е повишило с  $\geq 1$  g/dl ( $\geq 0,62$  mmol/l) или броят на ретикулоцитите се е увеличил  $\geq 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l, дозата трябва да остане 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако хемоглобинът се е повишил  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) и броят на ретикулоцитите се е увеличил с  $< 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, малко вероятно е да се получи повлияване от терапията с епоетин алфа и лечението трябва да бъде преустановено.

Препоръчаната схема на приложение е представен на следната диаграма:



Пациентите трябва да бъдат следени внимателно с цел да се осигури използването на най-ниската одобрена доза епоетин алфа, която осигурява адекватен контрол на симптомите на анемия.

Адаптиране на дозата с цел поддържане на концентрация на хемоглобина между 10 g/dl-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l):

Ако нивото на хемоглобина се повишава с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или ако стойностите на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), намалете дозата на епоетин алфа с около 25 до 50 %. Ако нивото на хемоглобина надхвърли 13 g/dl (8,1 mmol/l) преустановете терапията, докато спадне под 12 g/dl (7,5 mmol/l) и тогава започнете отново лечението с епоетин алфа с доза 25 % по-ниска от предходната.

Възрастни хирургични пациенти в програма за предварително депониране на автоложна кръв:

Vincrist трябва да се прилага интравенозно.

В периода на депониране на кръвта Vincrist трябва да се прилага след приключване на процедурата по депонирането на кръвта.

Пациентите с умерена анемия (хематокрит 33-39 %), изискващи депониране на ≥ 4 единици кръв, трябва да бъдат лекувани с Vincrist в доза 600 IU/kg телесна маса 2 пъти седмично в продължение на 3 седмици преди операцията. С прилагането на тази схема е било възможно да се изтеглят ≥ 4 единици кръв от 81 % от лекуваните с епоетин алфа пациенти в сравнение с

37 % от лекуваните с плацебо пациенти. Терапията с епоетин алфа е намалила риска за експозиция на хомоложна кръв с 50 % в сравнение с пациенти, които не получават епоетин алфа.

Всички пациенти на лечение с Vinocrit трябва да получават адекватни добавки, съдържащи желязо (напр. 200 mg перорално дневно двувалентно желязо) по време на курса на лечение. Приемът на желязо трябва да започне възможно най-рано, дори няколко седмици преди началото на депонирането на автоложна кръв, за да се достигне задоволителен железен запас преди началото на лечението с Vinocrit.

#### Възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция:

Трябва да се прилага подкожно.

Препоръчваният дозов режим е 600 IU/kg епоетин алфа, ежеседмично за три седмици (дни 21-ви, 14-ти и 7-ми) преди операцията и в деня на операцията (ден 0). Когато се налага да се съкрати времето преди операцията на по-малко от три седмици трябва да се приложат 300 IU/kg дневно епоетин алфа за 10 последователни дни преди операцията, в деня на операцията и 4 дни непосредствено след нея. Ако при провеждане на хематологични изследвания в предоперативния период хемоглобинът достигне ниво от 15 g/dl (9,38 mmol/l) или по-високо, приложението на епоетин алфа трябва да се прекрати и да не се прилагат следващи дози.

Трябва да се потвърди, че при започване на лечението пациентите нямат железен дефицит.

Всички пациенти, лекувани с епоетин алфа трябва да получават достатъчно добавки, съдържащи желязо (напр. 200 mg перорално дневно двувалентно желязо) по време на курса на лечение с епоетин алфа. Ако е възможно, приемът на желязо трябва да започне преди началото на лечението с епоетин алфа, за да се достигне задоволителен железен запас.

#### Начин на приложение

Както при всеки друг инжекционен продукт, проверете разтвора за наличие на видими частици и за промяна в цвета. Vinocrit е стерилен, но е продукт, който не съдържа консерванти и е само за еднократна употреба. Прилагайте необходимото количество.

Да не се прилага чрез интравенозна инфузия или смесен с други лекарствени продукти (моля, вижте точка 6.6 за допълнителна информация).

*Интравенозна инжекция:* за най-малко една до пет минути, в зависимост от общата доза. При пациенти на хемодиализа може да се приложи болус инжекция по време на диализната процедура чрез подходящ венозен вход в диализната линия. По друг начин инжекцията може да бъде приложена в края на диализата чрез канюлиране на фистулата, последвано от прилагане на 10 ml изотоничен физиологичен разтвор за промиване на системата и за осигуряване на пълно навлизане на продукта в кръвообращението.

При пациенти, които реагират на лечението с грипозни симптоми за предпочитане е по-бавно инжектиране.

*Подкожна инжекция:* максималния обем от 1 ml в едно място на инжектиране обикновено не трябва да се надвишава. При по-големи обеми, трябва да се избира повече от едно място на инжектиране.

Инжекциите се прилагат в областта на крайниците или предната коремна стена.

В случаите, когато лекарят прецени, че пациентът или грижещият се за него могат безопасно и ефективно да прилагат Vinocrit подкожно, трябва да се дадат инструкции за точната доза и приложението.

“Инструкции за самоинжектиране на Vinocrit” е поместена в края на листовката.

### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка б.1.
- Пациенти, които развиват придобита (чиста) аплазия на еритроцитите вследствие на лечение с някакъв еритропоетин не трябва да получават Vinocrit или друг еритропоетин (вж. точка 4.4 - Аплазия на еритроцитите).
- Неконтролирана хипертония.
- Хирургични пациенти, които по някаква причина не могат да получат подходяща антитромботична профилактика.
- Всички противопоказания, свързани с програмата за депониране на автоложна кръв, трябва да бъдат отчитани при пациенти, на които се прилага епоетин алфа.

Употребата на епоетин алфа при пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция и не участващи в програма за предварително вземане на автоложна кръв, е противопоказана при пациенти с тежка коронарна, периферна артериална, каротидна или церебро-васкуларна болест, включително пациенти със скорошен миокарден инфаркт или церебро-васкуларен инцидент.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Общи

При всички пациенти, получаващи епоетин алфа, кръвното налягане трябва внимателно да се проследява и контролира, ако е необходимо. Епоетин алфа трябва да се прилага с повишено внимание при наличие на нелекувана, недостатъчно лекувана или лошо контролирана хипертония. Възможно е да се наложи добавяне или подобряване на антихипертензивното лечение. Ако кръвното налягане не може да се контролира, лечението с епоетин алфа трябва да се прекрати.

Епоетин алфа трябва също да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия и хронична чернодробна недостатъчност.

На пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и ракови болни, които се лекуват с епоетин алфа, трябва редовно да се изследва хемоглобинът до постигане на стабилно ниво и периодично след това.

Нивата на хемоглобина трябва да се проследяват внимателно при всички пациенти поради потенциално повишения риск за тромбоемболични инциденти и за фатален изход, ако се лекуват пациенти с нива на хемоглобина над таргетните за дадено показание.

Възможно е умерено доза-зависимо покачване на броя на тромбоцитите в рамките на нормалните граници по време на лечението с епоетин алфа, което намалява по време на курса при продължителна терапия. В допълнение към това има съобщения за тромбоцитемия над нормалните граници. Препоръчва се броят на тромбоцитите да бъде редовно проследяван през първите 8 седмици от лечението.

Всички други причини за анемия (железен дефицит, хемолиза, загуба на кръв, дефицит на витамин В<sub>12</sub> или фолиева киселина) трябва да се вземат предвид и да се лекуват преди започване на терапията с епоетин алфа. В повечето случаи серумното ниво на феритин спада едновременно с повишаване на концентрацията в клетките. За да се осигури оптимално повлияване от лечението с епоетин алфа, трябва да се осигурят достатъчни железни запаси:

- добавки, съдържащи желязо, напр. 200-300 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно перорално (100-200 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно за педиатрични пациенти) се препоръчват при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, чийто ниво на феритин в серума е под 100 ng/ml;



- заместване с перорален прием на желязо 200-300 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно се препоръчва при всички онкологично болни пациенти със сатурация на трансферин под 20 %.

Всички тези допълнителни фактори за анемия трябва също внимателно да се обмислят преди да се предприеме увеличаване на дозата на епоетин алфа при онкологично болни пациенти.

Много рядко е наблюдавано развитие или обостряне на порфирия при пациенти, лекувани с епоетин алфа. Епоетин алфа трябва да се използва внимателно при пациенти с порфирия.

С цел да се подобри възможността за проследяване на стимулиращите еритропоезата средства (erythropoiesis stimulating agents – ESAs) името на приложеното стимулиращо еритропоезата средство трябва ясно да бъде записано (или указано) в картоната на пациента.

Пациентите трябва да преминават от едно ESA на друго под подходящо наблюдение.

#### Придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (ПАЕ)

Има съобщения за антияло-медирана ПАЕ след лечение с подкожно приложение на еритропоетин в продължение на месеци до години основно при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Съобщава се и за случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно се използват и епоетини. Vinocrit не е одобрен за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

При пациенти, развили внезапна липса на ефикасност, определена като намаляване на хемоглобина (1 до 2 g/dl или 0,62 до 1,25 mmol/l месечно) с увеличена нужда от кръвопреливане, трябва да се проследи броят на ретикулоцитите и да се проверят типичните причини за липса на отговор (напр. дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В<sub>12</sub>, алуминиева интоксикация, инфекция или възпаление, загуба на кръв и хемолиза).

При парадоксално спадане на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити се налага незабавно прекратяване на лечението с Vinocrit и провеждане на изследвания за търсене на антиеритропоетин антитела. За диагностиране на ПАЕ също така трябва да се има предвид изследване на костен мозък.

Не трябва да се започва терапия с други ESA поради риска от кръстосана реакция.

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните по отношение на имуногенната активност при подкожно приложение на Vinocrit при пациенти с риск за развитие на антияло-медирана ПАЕ, т.е. пациенти с бъбречна анемия, са недостатъчни. По тази причина при пациенти с бъбречна анемия лекарственият продукт трябва да се прилага интравенозно.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност степента на повишаване на хемоглобина трябва да е приблизително 1 g/dl (0,62 mmol/l) на месец и не трябва да надвишава 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец, с цел да се минимизира рискът за засилване на хипертонията.

#### Концентрация на хемоглобин

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, както се препоръчва в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови събития, включително инсулт, при прилагане на ESA за постигане на ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични проучвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивата, необходими за постигане на контрол върху симптомите на анемията и с цел избягване на трансфузия на кръв.

Някои пациенти с по-удължени дозови интервали (по-големи от веднъж седмично) на епоетин алфа може да не поддържат достатъчни нива на хемоглобина (вж. точка 5.1) и да имат нужда от повишаване на дозата на епоетин алфа. Нивата на хемоглобина трябва да бъдат редовно проследявани.

При пациенти на хемодиализа са се развили шънтови тромбози, особено при тези, които имат склонност към хипотония или чиито артериовенозни фистули имат усложнения (напр. стенози, аневризми и т.н.). При тези пациенти се препоръчва ранно ревизиране на шънта и антитромботичната профилактика чрез прилагане напр. на ацетилсалицилова киселина.

При отделни случаи е наблюдавана хиперкалиемия, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност трябва да се проследяват електролитите в серума. Ако се установят повишени или покачващи се нива на серумния калий, в допълнение към подходящо лечение на хиперкалиемията, трябва да се обмисли прекратяване на приложението на епоетин алфа, докато бъде коригирано серумното ниво на калия.

По време на хемодиализа често се налага увеличаване дозата на хепарина при терапия с епоетин алфа, тъй като се повишава концентрацията в клетките. Ако хепаринизацията не е оптимална е възможно запушване в диализната система.

Въз основа на наличната досега информация, коригирането на анемията с епоетин алфа при възрастни пациенти, които още не са подложени на диализа не увеличава степента на прогресия на бъбречната недостатъчност.

#### Лечение на пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия

Еритропоетините са растежни фактори, които основно стимулират образуването на еритроцити. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува становище, че епоетините могат да стимулират растежа на тумори. При няколко контролирани проучвания епоетините не са довели до повишение на общата преживяемост или до намаление на риска от прогресия на тумора при пациенти с анемия, дължаща се на раково заболяване.

При контролирани клинични проучвания приложението на епоетин алфа и ESA са довели до:

- понижаване на локорегионалния контрол при пациенти с напреднала неоплазма в областта на главата и шията, подложени на лъчелечение, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин по-високо от 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- скъсяване на общата преживяемост и повишаване на смъртността поради прогресия на заболяването към четвъртия месец при пациенти с метастатичен карцином на гърдата, подложени на химиотерапия, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишаване на риска за смърт, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l), при пациенти с активна неоплазма, които не са подложени нито на химио-, нито на лъчетерапия. ESAs не са показани за употреба при тази популация пациенти.

С оглед на изложеното по-горе, при някои клинични ситуации кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение на анемията при пациенти с карцином. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да е базирано на оценка на съотношението полза/риск, в която да участва и самият пациент, като трябва да се отчита конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий; тежестта на анемията; очакваната преживяемост; средата, в която се осъществява лечението на пациента; предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При онкологични пациенти, подложени на химиотерапия, когато се преценява дали лечението с епоетин алфа е подходящо, трябва да се отчита 2- до 3-седмичното закъснение между прилагането на епоетин алфа и появата на стимулираните с еритропоетина еритроцити (пациенти с риск за хемотрансфузия).

Наблюдавана е повишена честота на съдови тромботични събития (СТС) при онкологично болни, които получават стимулиращи еритропоезата средства (вж. точка 4.8). Този риск трябва внимателно да бъде преценен в сравнение с очакваната полза от лечението (с епоетин алфа), особено при раково болни с повишен риск за съдови тромботични събития като напр. затлъстяване и пациенти с анамнеза за СТС в миналото (напр. тромбоза на дълбоките вени или белодробна емболия). Едно изследователско проучване (проучването BEST) при жени с метастатичен рак на гърдата е било планирано с цел да определи дали прилагането на епоетин алфа и след корекция на анемията би могло да доведе до по-добри резултати от лечението. При това проучване честотата на фатални тромбоемболични събития е била по-висока при пациентите, получаващи епоетин алфа в сравнение с пациентите, които са получавали плацебо (вж. точка 5.1).

#### Хирургични пациенти в програма за депониране на автоложна кръв

Трябва да се спазват всички специални предупреждения и предпазни мерки, отнасящи се до програмите за депониране на автоложна кръв и особено тези за рутинно заместване на обем.

#### Пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции

При пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции, причините за анемията трябва се установят и лекуват по възможност преди началото на лечението с епоетин алфа. Тромботичните събития могат да представляват риск за тази популация и тази възможност трябва да се прецени внимателно на фона на очакваната полза от лечението при тази група пациенти.

Пациентите, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции трябва да получават адекватна анти тромботична профилактика, понеже могат да се развият тромботични и съдови събития при хирургични пациенти, особено при тези с подлежащо сърдечно-съдово заболяване. В допълнение към това, трябва да се вземат специални предпазни мерки при пациенти с предразположение за развитие на тромбоза на дълбоките вени (DVT). Допълнително при пациенти с изходен хемоглобин  $> 13 \text{ g/dl}$  ( $8,1 \text{ mmol/l}$ ) не може да се изключи възможността лечението с епоетин алфа да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития. По тази причина той не трябва да се използва при пациенти с изходен хемоглобин  $> 13 \text{ g/dl}$  ( $8,1 \text{ mmol/l}$ ).

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от  $1 \text{ mmol}$  ( $23 \text{ mg}$ ) на предварително напълнена спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Няма данни, показващи, че лечението с епоетин алфа променя метаболизма на други лекарствени продукти.

Има потенциал за взаимодействие с циклоспорин, тъй като той се свързва с еритроцитите. Ако епоетин алфа се прилага едновременно с циклоспорин, нивото в кръвта на циклоспорин трябва да се проследява и дозата на циклоспорин да се коригира при повишение на хематокрита.

Няма данни за взаимодействие между епоетин алфа и гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) или гранулоцит-макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) по отношение на хематологичната диференциация или пролиферация на проби от туморна биопсия *in vitro*.

## Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на епоетин алфа при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Следователно:

- При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност Vinocit трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск за плода.
- Не се препоръчва употребата на епоетин алфа при бременни хирургични пациентки, които участват в програма за депониране на автоложна кръв.

#### Кърмене

Не е известно дали епоетин алфа се екскретира в кърмата.

Епоетин алфа трябва да се използва с повишено внимание при кърмачки. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/прекъсне кърменето или да се продължи/прекъсне терапията с епоетин алфа, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с епоетин алфа за жената.

Не се препоръчва употребата на епоетин алфа при кърмещи хирургични пациентки, които участват в програма за депониране на автоложна кръв.

#### Фертилитет

Липсват данни относно фертилитета.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Vinocit не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

При онкологично болни и при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност най-честата нежелана реакция по време на лечението с епоетин алфа е доза-зависимото повишаване на кръвното налягане или влошаването на съществуващата хипертония. Трябва да се проследява кръвното налягане, особено в началото на лечението (вж. точка 4.4). Други чести нежелани реакции, които са били наблюдавани при клиничните проучвания с епоетин алфа, са тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия, гърчове, диария, гадене, главоболие, грипоподобно заболяване, пирексия, обрив и повръщане. Грипоподобното заболяване, включващо главоболие, артралгия, миалгия и пирексия, може да се прояви особено в началото на лечението. Честотата може да варира в зависимост от показанието (вж. таблицата по-долу).

В проучвания с удължени дозови интервали при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са неподложени на диализа, има съобщения за конгестия на дихателните пътища, включваща случаи на конгестия на горните дихателни пътища, назална конгестия и назофарингит.

Сериозните нежелани лекарствени реакции включват венозна и артериална тромбоза и емболия (вкл. някои с фатален изход), като тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия,

артериална тромбоза (вкл. миокарден инфаркт и миокардна исхемия), тромбоза на ретината и тромбоза на шънтове (вкл. диализната апаратура). Допълнително при клиничните проучвания с епоетин алфа има съобщения за мозъчносъдови инциденти (вкл. мозъчен инсулт и мозъчен кръвоизлив) и транзиторни исхемични атаки.

Има съобщения за аневризми.

Има съобщения за реакции на свръхчувствителност, вкл. случаи на обрив, уртикария, анафилактични реакции и ангионевротичен оток.

Също така по време на лечение с епоетин алфа са се развили хипертонични кризи с енцефалопатия и гърчове, които са наложили незабавна лекарска помощ и интензивно лечение при пациенти, които преди това са били с нормално кръвно налягане. Особено внимание трябва да се обръща на внезапно настъпило остро мигренозно главоболие като възможен предупредителен сигнал.

Има много редки съобщения за антитяло-медирана чиста аплазия на еритроцитите (при < 1/10 000 случая на пациентогодини) след лечение с продължителност месеци до години с еритропоетин алфа (вж. точка 4.4).

Общият профил на безопасността на епоетин алфа е оценен при 142 индивиди с хронична бъбречна недостатъчност и при 765 индивиди с онкологично заболяване, които са участвали в плацебо контролирани, двойно-слепи клинични проучвания по регистър. Нежеланите лекарствени реакции, които са били съобщени при  $\geq 0,2$  % от лекуваните с епоетин алфа пациенти при тези проучвания, при допълнителни клинични проучвания и при постмаркетинговия опит, са изброени по-долу по системно-органи класове и по честота.

#### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Честотите се дефинират като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до < 1/10); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до < 1/100); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана лекарствена реакция</b>
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	Нечести	Тромбоцитемия (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Еритропоетин антитяло-медирана чиста аплазия на еритроцитите <sup>1</sup> Тромбоцитемия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Нарушения на имунната система</b>	С неизвестна честота	Анафилактична реакция Свръхчувствителност

<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана лекарствена реакция</b>
<b>Нарушения на нервната система</b>	Много чести	Главоболие (онкологично болни)
	Чести	Гърчове (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Главоболие (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Нечести	Инсулт Мозъчен кръвоизлив <sup>2</sup> Гърчове (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Мозъчносъдов инцидент <sup>2</sup> Хипертонична енцефалопатия Транзиторни исхемични атаки
<b>Нарушения на очите</b>	С неизвестна честота	Тромбоза на ретината
<b>Сърдечни нарушения</b>	С неизвестна честота	Миокарден инфаркт
<b>Съдови нарушения</b>	Чести	Тромбоза на дълбоките вени <sup>2</sup> (онкологично болни) Хипертония
	С неизвестна честота	Тромбоза на дълбоките вени <sup>2</sup> (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Артериална тромбоза Хипертонична криза
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	Чести	Белодробна емболия <sup>2</sup> (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Белодробна емболия <sup>2</sup> (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Много чести	Гадене
	Чести	Диария (онкологично болни) Повръщане
	Нечести	Диария (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Чести	Обрив
	С неизвестна честота	Ангионевротичен оток Уртикария
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	Много чести	Артралгия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Чести	Артралгия (онкологично болни)
	Нечести	Миалгия (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Миалгия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Вродени, фамилни и генетични нарушения</b>	С неизвестна честота	Порфирия

Системо-органични класове	Честота	Нежелана лекарствена реакция
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Много често	Пирексия (онкологично болни) Грипоподобно заболяване (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Често	Грипоподобно заболяване (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Липса на ефект от веществото Периферни отоци Пирексия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Реакции на мястото на инжектиране
<b>Изследвания</b>	С неизвестна честота	Положителни анти-еритропоетинови антитела <sup>1</sup>
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	Често	Шънтови тромбози, вкл. диализната апаратура (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)

<sup>1</sup> От клиничните проучвания не може да бъде направена оценка за честотата

<sup>2</sup> Включително случаи с фатален изход.

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l) могат да са свързани с повишен риск от сърдечно-съдови инциденти, вкл. смърт (вж. точка 4.4).

При пациенти на хемодиализа са се развили шънтови тромбози, особено при тези, които имат склонност към хипотония или чиито артериовенозни фистули имат усложнения (напр. стенози, аневризми и т.н.) (вж. точка 4.4).

##### Онкологично болни

Съобщава се за повишена честота на тромбоемболичните събития при онкологично болни, на които се прилагат ESA, включително еритропоетин алфа (вж. точка 4.4).

##### Хирургични пациенти

При пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция, с изходно ниво на хемоглобина от 10 до 13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), честотата на тромботичните/васкуларните събития (повечето от които са били тромбоза на дълбоките вени) в общата популация пациенти при клинични изпитвания е била сходна в групите, получаващи различни дози епоетин алфа и групата с плацебо, въпреки че клиничният опит е ограничен.

Освен това, при пациенти с изходно ниво на хемоглобин > 13 g/dl (8,1 mmol/l) не може да се изключи вероятността лечението с епоетин алфа да бъде свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/васкуларни събития.

##### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## 4.9 Предозиране

Терапевтичните граници на епоетин алфа са много широки. Предозирането на епоетин алфа може да предизвика ефекти, които са продължение на фармакологичните ефекти на хормона. Ако се установи прекомерно високо ниво на хемоглобина или на хематокрита, може да се извърши флеботомия. Трябва да се осигури допълнително поддържащо лечение според нуждите.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антианемични препарати, АТС код: B03XA01

Vinocrit е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

#### Механизъм на действие

Еритропоетинът е гликопротеин, който стимулира образуването на еритроцити от прекурсори, намиращи се в стволовите клетки в качеството си на стимулиращ митозата фактор и диференциращ хормон.

Апаратната молекулна маса на еритропоетина е 32 000 до 40 000 далтона. Протеиновата фракция на молекулата е около 58 % и се състои от 165 аминокиселини. Четирите въглехидратни вериги са свързани с протеина чрез три N-гликозидни връзки и една O-гликозидна връзка. Епоетин алфа, получен чрез генна технология е гликозилиран и идентичен по своя аминокиселинен и въглехидратен състав с ендогенния човешки еритропоетин, изолиран от урината на пациенти с анемия.

Vinocrit има най-високата възможна чистота според съвременните възможности. По-точно не се установяват остатъци от клетъчната линия, използвана за производството му, при концентрации на активната съставка, които се прилагат при хора.

#### Фармакодинамични ефекти

Биологичната ефикасност на епоетин алфа е доказана при различни животински модели *in vivo* (нормални плъхове и плъхове с анемия, полицитемични мишки). След прилагане на епоетин алфа, се увеличават броят на еритроцитите, стойностите на Hb и броят на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на <sup>59</sup>Fe.

При *in vitro* изследване (клетъчна култура от далак на мишка) след инкубиране с епоетин алфа, се наблюдава повишаване на <sup>3</sup>H-тимидиновата инкорпорация в еритроидни ядра на клетките от далак.

#### Клинична ефикасност и безопасност

С помощта на клетъчни култури от човешки костно-мозъчни клетки може да се докаже, че епоетин алфа стимулира еритропоезата специфично и не повлиява левкопоезата. Не е установено цитотоксично действие на епоетин алфа върху костно-мозъчните клетки.

721 онкологични пациенти на не-платинова химиотерапия са били включени в три плацебо контролирани проучвания, като 389 пациенти са с хематологични малигнени процеси (221 с мултиплен миелом, 144 с нехочкинов лимфом и 24 с други хематологични малигнени процеси)



и 332 пациенти със солидни тумори (172 на гърдата, 64 гинекологични, 23 на белия дроб, 22 на простатната жлеза, 21 стомашно-чревни и 30 с други видове тумори). В две големи отворени клинични проучвания са били включени 2 697 онкологично болни пациенти на не-платинова химиотерапия, от които 1 895 със солидни тумори (683 на гърдата, 260 на белия дроб, 174 гинекологични, 300 стомашно-чревни и 478 с други видове тумори) и 802 пациенти с хематологични малигнени процеси.

В проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, проведено при 375 пациенти с анемия с различни немиелоидни малигнени процеси, получаващи не-платинова химиотерапия е наблюдавано значимо намаление на свързаните с анемията последствия (напр. умора, намалена енергия и намалена активност), измерени чрез следните инструменти и скали: Функционална оценка на лечението на анемията при онкологично болни пациенти (Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An)) обща скала, FACT-An скала за уморяемост и Онкологична линейна аналогова скала (Cancer Linear Analogue Scale (CLAS)). Две други по-малки, рандомизирани, плацебо контролирани проучвания не успяват да покажат значимо подобряване на параметрите за качеството на живот, съответно, по EORTC-QLQ-C30 скалата или CLAS скалата.

Еритропоетинът е растежен фактор, който основно стимулира образуването на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани при пет големи контролирани проучвания, обхващащи общо 2 833 пациенти, от които четири са двойно-слепи плацебо контролирани и едно – отворено проучване. В проучванията са включени или пациенти, лекувани с химиотерапия (две проучвания), или са използвани популации пациенти, при които не са показани стимулиращи еритропоеза средства: анемия при пациенти с ракови заболявания, които не са на лечение с химиотерапия и пациенти с неоплазми в областта на главата и шията, подложени на лъчелечение. Таргетното ниво на хемоглобина при две от проучванията е  $> 13 \text{ g/dl}$  ( $8,1 \text{ mmol/l}$ ); при останалите три проучвания -  $12-14 \text{ g/dl}$  ( $7,5-8,7 \text{ mmol/l}$ ). При отвореното проучване не е установена разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролите. При четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват стабилна, необяснена, статистически значима свръх смъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани ракови заболявания, които получават човешки еритропоетин в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост при проучванията не може да бъде обяснен задоволително с разликите в честотата на тромбоза и свързаните усложнения между пациентите, получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, и тези от контролната група.

Извършен е също така анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 онкологично болни (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без лечение), които са били включени в 53 контролирани клинични проучвания с няколко различни еритропоеза. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава оценка на коефициента на риск 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00, 1,12; 53 проучвания и 13933 пациенти), а при онкологично болните, които получават химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите също така показват и значимо повишен относителен риск за тромбоемболични събития при онкологично болните, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В рандомизирано двойнослепо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа и имат диабет тип 2, и ниво на хемоглобина  $\leq 11 \text{ g/dl}$ , пациентите са получили или лечение с дарбепоедин алфа за достигане на таргетно ниво на хемоглобина  $13 \text{ g/dl}$ , или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не е постигнало основната цел да демонстрира намаляване на риска от смъртност независимо от причината, сърдечно-съдова заболеваемост или терминална бъбречна недостатъчност. Анализ на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95 % CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92

(1,38, 2,68), конгестивна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация поради миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), терминална бъбречна недостатъчност 1,02 (0,87, 1,18).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Бионаличността на епоетин алфа за подкожно приложение е значително по-ниска от тази на интравенозния лекарствен продукт: приблизително 20 %.

### Елиминиране

#### Интравенозно приложение

Измервания на епоетин алфа след многократно интравенозно приложение показват полуживот от приблизително 4 часа при здрави доброволци и до известна степен по-удължен полуживот при пациенти с бъбречна недостатъчност - около 5 часа. При деца е съобщен полуживот от около 6 часа.

#### Подкожно приложение

След подкожно инжектиране серумното ниво на епоетин алфа е много по-ниско от нивото, достигнато след интравенозно инжектиране. То се повишава бавно и достига пик между 12 и 18 часа след прилагане на дозата. Пикът е винаги значително по-нисък от този достигнат след интравенозно приложение (приблизително 1/20 от стойността).

Не е наблюдавано кумулиране: нивото остава същото, независимо дали се определя 24 часа след първата инжекция или 24 часа след последната инжекция.

Полуживотът при подкожно приложение е трудно да се оцени и се определя на около 24 часа.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

При някои предклинични токсикологични проучвания върху кучета и плъхове, но не и върху маймуни, приложението на епоетин алфа е свързано със субклинична костно-мозъчна фиброза (костно-мозъчната фиброза е познато усложнение при хронична бъбречна недостатъчност при хора и може да бъде свързано с вторичен хиперпаратиреоидизъм или с неизвестни фактори. Честотата на костно-мозъчна фиброза не се е повишила при проучване при пациенти на хемодиализа, които са лекувани с епоетин алфа в продължение на 3 години, в сравнение със съответстваща контролна група пациенти на хемодиализа, които не са лекувани с епоетин алфа).

При проучвания върху животни епоетин алфа показва намаляване на телесното тегло на фетуса, забавяне на процеса на осификация и повишаване на феталната смъртност, когато е прилаган седмично в дози, приблизително 20 пъти над препоръчаната седмична доза при хора. Тези изменения се обясняват като вторични вследствие намаляване на телесното тегло на майките.

Епоетин алфа не показва никакви изменения в бактериална клетъчна култура и в клетъчна култура от бозайници при изследвания за мутагенност и при *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

Не са провеждани дългосрочни изпитвания за канцерогенност. В литературата съществуват противоречиви съобщения относно това, дали еритропоетините могат да имат някаква значителна роля в туморната пролиферация. Тези съобщения се основават на *in vitro* находки от проби от човешки тумор, но не е сигурно дали имат някакво значение в клинична ситуация.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат  
Динатриев фосфат дихидрат  
Натриев хлорид  
Глицин  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции  
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)  
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

При амбулаторна употреба пациентът може да извади Vinocrit от хладилника и да го съхранява при температура под 25°C за еднократен период до 3 дни.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,9 ml разтвор в предварително напълнени спринцовки (стъкло тип I), със или без предпазител за иглата, с бутало (гума с тефлоново покритие), запечатани в блистер.

Опаковки от 1 или 6 спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Vinocrit не трябва да се използва и трябва да се изхвърли

- ако течността е оцветена или в нея се виждат плуващи частици.
- ако е нарушена целостта на опаковката.
- ако знаете или подозирате, че случайно е бил замразен или
- ако хладилникът е бил неизправен.

Предварително напълнените спринцовки са готови за употреба (вж. точка 4.2). Предварително напълнената спринцовка не трябва да се разклаца. Върху спринцовките има изпъкнало релефно градуиране с цел да може да се използва част от количеството, ако се наложи. Всеки пръстен от градуирането отговаря на обем от 0,1 ml. Продуктът е само за еднократна употреба. От всяка спринцовка вземайте само по една доза Vinocrit, като изхвърляте нежеланото количество разтвор преди инжектиране.

#### Използване на предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Предпазителят покрива иглата след инжектирането, за да се избегнат наранявания от убождане. Той не влияе на нормалното функциониране на спринцовката. Натискайте буталото бавно и равномерно до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото. Отстранете

спринцовката от пациента, като поддържате натиска върху буталото. Предпазителят ще покрие иглата при отпускането на буталото.

Използване на предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

Приложете дозата според стандартния протокол.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Австрия

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/410/019  
EU/1/07/410/020  
EU/1/07/410/043  
EU/1/07/410/044

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 28 август 2007  
Дата на последно подновяване: 18 юни 2012

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bincrit 10 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от разтвора съдържа 10 000 IU епоетин алфа (epoetin alfa)\*, еквивалентни на 84,0 микрограма на ml

1 предварително напълнена спринцовка от 1 ml съдържа 10 000 международни единици (IU), еквивалентни на 84,0 микрограма епоетин алфа. \* Произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от овариални клетки на китайски хамстер. За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (инжекция)  
Бистър, безцветен разтвор

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти:

- Лечение на анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при педиатрични и възрастни пациенти на хемодиализа и възрастни пациенти на перитонеална диализа (вж. точка 4.4).
- Лечение на тежка анемия от бъбречен произход, придружавана от клинични симптоми при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа (вж. точка 4.4).

Лечение на анемия и намаляване на необходимостта от трансфузия при възрастни пациенти на химиотерапия със солидни тумори, малигнен лимфом или мултиплен миелом и с риск от трансфузия, преценен въз основа на общото състояние на пациента (напр. сърдечно-съдов статус, анемия, съществуваща преди започване на химиотерапията).

Bincrit може да се използва за увеличаване на добива на автоложна кръв от пациенти, включени в програмата за депониране на автоложна кръв. Прилагането му за това показание трябва да е преценено по отношение на съобщенията за риск от тромбоемболични събития. Лечението трябва да се прилага само на пациенти с умерена анемия (хемоглобин (Hb) 10-13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), без железен дефицит), ако няма възможност за депониране на кръв или то е недостатъчно, когато планираната голяма елективна операция изисква голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жени или 5 и повече единици за мъже).

Bincrit може да се използва за намаляване на необходимостта от преливане на алогенна кръв при възрастни пациенти без железен дефицит преди голяма елективна ортопедична операция при наличие на голям риск от хемотрансфузионни усложнения. Употребата трябва да бъде ограничена предимно при пациенти с умерена анемия (Hb 10-13 g/dl или 6,2-8,1 mmol/l), които не са включени в програма за предварително вземане на автоложна кръв и се очаква умерена кръвозагуба от 900 до 1 800 ml.

Винаги трябва да се прилагат правилата на добра медицинска практика за работа с кръв при периперативни условия.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Vinocrit трябва да бъде започнато под наблюдението на лекари с опит в лечението на пациенти с горепосочените показания.

### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност:

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност лекарственият продукт трябва да се приложи интравенозно (вж. точка 4.4).

Симптомите на анемия и последиците могат да варират в зависимост от възрастта, пола и съпътстващите заболявания; необходимо е лекарят да оцени индивидуалното клинично протичане и състояние на пациента.

Vinocrit трябва да се прилага за повишаване на нивото на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Трябва да се избягва повишаване на нивото на хемоглобина с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се направят съответни корекции на дозата, както е посочено. Поради интериндивидуална вариабилност, могат да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво на хемоглобина. Вариабилността на хемоглобина трябва да се контролира чрез промяна на дозата, като се има предвид таргетния диапазон за нивото на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). При педиатрични пациенти препоръчителният таргетен диапазон за нивото на хемоглобина е между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Трябва да се избягва поддържането на постоянно ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивото на хемоглобина се повишава с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или ако стойностите на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), намалете дозата на епоетин алфа с 25 %. Ако нивото на хемоглобина надхвърли 13 g/dl (8,1 mmol/l), преустановете терапията, докато спадне под 12 g/dl (7,5 mmol/l) и тогава започнете отново лечението с епоетин алфа с доза 25 % по-ниска от предходната доза.

Пациентите трябва да бъдат следени внимателно с цел да се осигури използването на най-ниската одобрена доза епоетин алфа, която осигурява адекватен контрол на анемията и на симптомите на анемия.

Стойностите на желязото трябва да бъдат изследвани преди и по време на лечението и ако е необходимо, да се добави желязо. Други причини за анемия, като дефицит на витамин В<sub>12</sub> или фолиева киселина, трябва да бъдат изключени преди началото на терапията с епоетин алфа. Липсата на повлияване при лечение с епоетин алфа може да се дължи на дефицит на желязо, фолат или витамин В<sub>12</sub>; алуминиева интоксикация; интеркурентни инфекции; възпалителни или травматични епизоди; окултно кървене; хемолиза и костно-мозъчна фиброза от всякакъв произход.

#### *Възрастни пациенти на хемодиализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

##### Коригираща фаза:

50 IU/kg 3 пъти седмично, приложени интравенозно. Когато е необходимо адаптиране на дозата, това трябва да се прави през интервали най-малко от 4 седмици. Всяка стъпка на увеличаване или намаляване на дозата трябва да бъде от 25 IU/kg 3 пъти седмично.

Поддържаща фаза:

Дозировката се адаптира, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l).

Препоръчаната обща седмична доза е между 75 и 300 IU/kg, приложени интравенозно.

Наличните клинични данни показват, че при пациенти с много ниско изходно ниво на хемоглобин (< 6 g/dl или < 3,75 mmol/l) може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти с не толкова тежка анемия в началото (Hb > 8 g/dl или > 5 mmol/l).

*Педиатрични пациенти на хемодиализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

50 IU/kg 3 пъти седмично интравенозно. Когато е необходимо адаптиране на дозата, това трябва да става постепенно със стъпка от 25 IU/kg 3 пъти седмично през интервали най-малко от 4 седмици до постигане на желаната цел.

Поддържаща фаза:

Дозировката се адаптира, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Обикновено деца под 30 kg изискват по-високи поддържащи дози отколкото деца над 30 kg и възрастни.

В клинични проучвания след 6 месечно лечение са наблюдавани следните поддържащи дози:

Тегло (kg)	Доза (IU/kg, 3 пъти седмично)	
	Медиана	Обичайна поддържаща доза
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Наличните клинични данни показват, че при педиатрични пациенти с много ниско изходно ниво на хемоглобин (< 6,8 g/dl или < 4,25 mmol/l) може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти с по-висок изходен хемоглобин (> 6,8 g/dl или > 4,25 mmol/l).

*Възрастни пациенти на перитонеална диализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

Начална доза от 50 IU/kg 2 пъти седмично, приложени интравенозно.

Поддържаща фаза:

Адаптиране на дозировката, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Поддържаща доза между 25 и 50 IU/kg 2 пъти седмично в две инжекции с равни дози.

*Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

Начална доза от 50 IU/kg 3 пъти седмично приложени интравенозно, последвана при необходимост от увеличаване на дозировката с 25 IU/kg (3 пъти седмично), докато се постигне желаната концентрация на хемоглобина (това се извършва постепенно на интервали от поне 4 седмици).

Поддържаща фаза:

Трябва да се направи подходящо адаптиране на дозата, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Удължаването на дозовите интервали може да наложи повишаване на дозата.

Максималната дозировка не трябва да надвишава 150 IU/kg 3 пъти седмично.

Пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия:

Епоетин алфа трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (т.е. концентрация на хемоглобин  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването; необходима е лекарска оценка на клиничния ход на всеки отделен пациент.

Поради интраиндивидуалната вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетният диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържането на постоянно ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l); препоръките за подходящи дозови корекции при стойности на хемоглобина, които надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l) са описани по-долу.

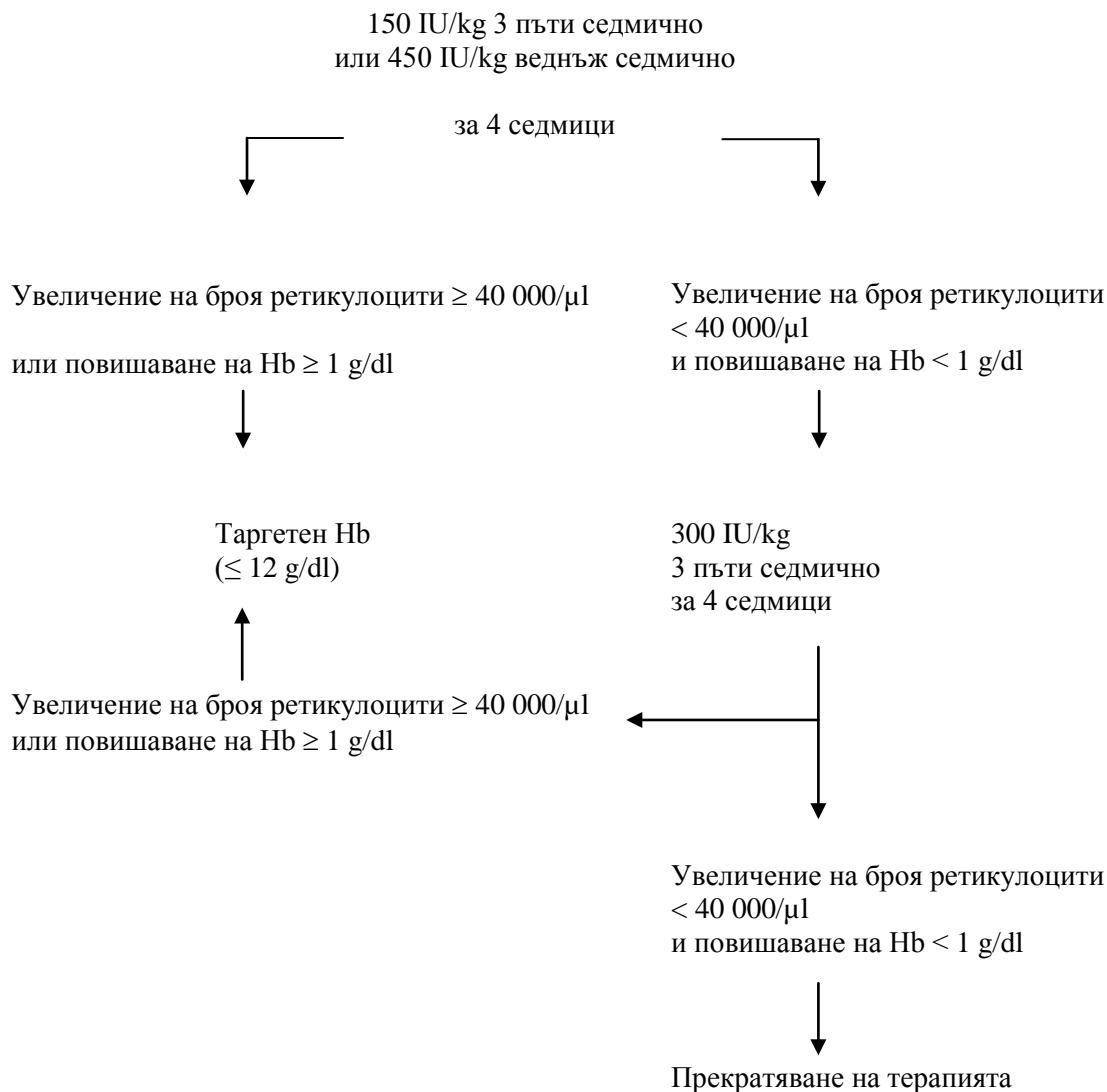
Лечението с епоетин алфа трябва да се продължи до един месец след приключване на химиотерапията.

Началната доза е 150 IU/kg приложена подкожно 3 пъти седмично. Алтернативно, епоетин алфа може да се прилага подкожно веднъж седмично с начална доза 450 IU/kg.

- Ако след четириседмично лечение хемоглобинът се е повишил поне с 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят на ретикулоцитите се е увеличил  $\geq 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, дозата трябва да остане 150 IU/kg 3 пъти седмично или 450 IU/kg веднъж седмично.
- Ако нивото на хемоглобина се е повишило с  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) и броят на ретикулоцитите се е увеличил  $< 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, дозата трябва да се увеличи до 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако след допълнително четириседмично лечение с 300 IU/kg 3 пъти седмично нивото на хемоглобина се е повишило с  $\geq 1$  g/dl ( $\geq 0,62$  mmol/l) или броят на ретикулоцитите се е увеличил  $\geq 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l, дозата трябва да остане 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако хемоглобинът се е повишил  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) и броят на ретикулоцитите се е увеличил с  $< 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, малко вероятно е да се получи повлияване от терапията с епоетин алфа и лечението трябва да бъде преустановено.



Препоръчаната схема на приложение е представен на следната диаграма:



Пациентите трябва да бъдат следени внимателно с цел да се осигури използването на най-ниската одобрена доза епоетин алфа, която осигурява адекватен контрол на симптомите на анемия.

Адаптиране на дозата с цел поддържане на концентрация на хемоглобина между 10 g/dl-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l):

Ако нивото на хемоглобина се повишава с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или ако стойностите на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), намалете дозата на епоетин алфа с около 25 до 50 %. Ако нивото на хемоглобина надхвърли 13 g/dl (8,1 mmol/l) преустановете терапията, докато спадне под 12 g/dl (7,5 mmol/l) и тогава започнете отново лечението с епоетин алфа с доза 25 % по-ниска от предходната.

Възрастни хирургични пациенти в програма за предварително депониране на автоложна кръв:

Vincristin трябва да се прилага интравенозно.

В периода на депониране на кръвта Vincristin трябва да се прилага след приключване на процедурата по депонирането на кръвта.

Пациентите с умерена анемия (хематокрит 33-39 %), изискващи депониране на ≥ 4 единици кръв, трябва да бъдат лекувани с Vincristin в доза 600 IU/kg телесна маса 2 пъти седмично в продължение на 3 седмици преди операцията. С прилагането на тази схема е било възможно да се изтеглят ≥ 4 единици кръв от 81 % от лекуваните с епоетин алфа пациенти в сравнение с

37 % от лекуваните с плацебо пациенти. Терапията с епоетин алфа е намалила риска за експозиция на хомоложна кръв с 50 % в сравнение с пациенти, които не получават епоетин алфа.

Всички пациенти на лечение с Vinocrit трябва да получават адекватни добавки, съдържащи желязо (напр. 200 mg перорално дневно двувалентно желязо) по време на курса на лечение. Приемът на желязо трябва да започне възможно най-рано, дори няколко седмици преди началото на депонирането на автоложна кръв, за да се достигне задоволителен железен запас преди началото на лечението с Vinocrit.

#### Възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция:

Трябва да се прилага подкожно.

Препоръчваният дозов режим е 600 IU/kg епоетин алфа, ежеседмично за три седмици (дни 21-ви, 14-ти и 7-ми) преди операцията и в деня на операцията (ден 0). Когато се налага да се съкрати времето преди операцията на по-малко от три седмици трябва да се приложат 300 IU/kg дневно епоетин алфа за 10 последователни дни преди операцията, в деня на операцията и 4 дни непосредствено след нея. Ако при провеждане на хематологични изследвания в предоперативния период хемоглобинът достигне ниво от 15 g/dl (9,38 mmol/l) или по-високо, приложението на епоетин алфа трябва да се прекрати и да не се прилагат следващи дози.

Трябва да се потвърди, че при започване на лечението пациентите нямат железен дефицит.

Всички пациенти, лекувани с епоетин алфа трябва да получават достатъчно добавки, съдържащи желязо (напр. 200 mg перорално дневно двувалентно желязо) по време на курса на лечение с епоетин алфа. Ако е възможно, приемът на желязо трябва да започне преди началото на лечението с епоетин алфа, за да се достигне задоволителен железен запас.

#### Начин на приложение

Както при всеки друг инжекционен продукт, проверете разтвора за наличие на видими частици и за промяна в цвета. Vinocrit е стерилен, но е продукт, който не съдържа консерванти и е само за еднократна употреба. Прилагайте необходимото количество.

Да не се прилага чрез интравенозна инфузия или смесен с други лекарствени продукти (моля, вижте точка 6.6 за допълнителна информация).

*Интравенозна инжекция:* за най-малко една до пет минути, в зависимост от общата доза. При пациенти на хемодиализа може да се приложи болус инжекция по време на диализната процедура чрез подходящ венозен вход в диализната линия. По друг начин инжекцията може да бъде приложена в края на диализата чрез канюлиране на фистулата, последвано от прилагане на 10 ml изотоничен физиологичен разтвор за промиване на системата и за осигуряване на пълно навлизане на продукта в кръвообращението.

При пациенти, които реагират на лечението с грипозни симптоми за предпочитане е по-бавно инжектиране.

*Подкожна инжекция:* максималния обем от 1 ml в едно място на инжектиране обикновено не трябва да се надвишава. При по-големи обеми, трябва да се избира повече от едно място на инжектиране.

Инжекциите се прилагат в областта на крайниците или предната коремна стена.

В случаите, когато лекарят прецени, че пациентът или грижещият се за него могат безопасно и ефективно да прилагат Vinocrit подкожно, трябва да се дадат инструкции за точната доза и приложението.

“Инструкции за самоинжектиране на Vinocrit” е поместена в края на листовката.

### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка б.1.
- Пациенти, които развиват придобита (чиста) аплазия на еритроцитите вследствие на лечение с някакъв еритропоетин не трябва да получават Vinocrit или друг еритропоетин (вж. точка 4.4 - Аплазия на еритроцитите).
- Неконтролирана хипертония.
- Хирургични пациенти, които по някаква причина не могат да получат подходяща антитромботична профилактика.
- Всички противопоказания, свързани с програмата за депониране на автоложна кръв, трябва да бъдат отчитани при пациенти, на които се прилага епоетин алфа.

Употребата на епоетин алфа при пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция и не участващи в програма за предварително вземане на автоложна кръв, е противопоказана при пациенти с тежка коронарна, периферна артериална, каротидна или церебро-васкуларна болест, включително пациенти със скорошен миокарден инфаркт или церебро-васкуларен инцидент.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Общи

При всички пациенти, получаващи епоетин алфа, кръвното налягане трябва внимателно да се проследява и контролира, ако е необходимо. Епоетин алфа трябва да се прилага с повишено внимание при наличие на нелекувана, недостатъчно лекувана или лошо контролирана хипертония. Възможно е да се наложи добавяне или подобряване на антихипертензивното лечение. Ако кръвното налягане не може да се контролира, лечението с епоетин алфа трябва да се прекрати.

Епоетин алфа трябва също да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия и хронична чернодробна недостатъчност.

На пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и ракови болни, които се лекуват с епоетин алфа, трябва редовно да се изследва хемоглобинът до постигане на стабилно ниво и периодично след това.

Нивата на хемоглобина трябва да се проследяват внимателно при всички пациенти поради потенциално повишения риск за тромбоемболични инциденти и за фатален изход, ако се лекуват пациенти с нива на хемоглобина над таргетните за дадено показание.

Възможно е умерено доза-зависимо покачване на броя на тромбоцитите в рамките на нормалните граници по време на лечението с епоетин алфа, което намалява по време на курса при продължителна терапия. В допълнение към това има съобщения за тромбоцитемия над нормалните граници. Препоръчва се броят на тромбоцитите да бъде редовно проследяван през първите 8 седмици от лечението.

Всички други причини за анемия (железен дефицит, хемолиза, загуба на кръв, дефицит на витамин В<sub>12</sub> или фолиева киселина) трябва да се вземат предвид и да се лекуват преди започване на терапията с епоетин алфа. В повечето случаи серумното ниво на феритин спада едновременно с повишаване на концентрацията в клетките. За да се осигури оптимално повлияване от лечението с епоетин алфа, трябва да се осигурят достатъчни железни запаси:

- добавки, съдържащи желязо, напр. 200-300 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно перорално (100-200 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно за педиатрични пациенти) се препоръчват при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, чийто ниво на феритин в серума е под 100 ng/ml;

- заместване с перорален прием на желязо 200-300 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно се препоръчва при всички онкологично болни пациенти със сатурация на трансферин под 20 %.

Всички тези допълнителни фактори за анемия трябва също внимателно да се обмислят преди да се предприеме увеличаване на дозата на епоетин алфа при онкологично болни пациенти.

Много рядко е наблюдавано развитие или обостряне на порфирия при пациенти, лекувани с епоетин алфа. Епоетин алфа трябва да се използва внимателно при пациенти с порфирия.

С цел да се подобри възможността за проследяване на стимулиращите еритропоезата средства (erythropoiesis stimulating agents – ESAs) името на приложеното стимулиращо еритропоезата средство трябва ясно да бъде записано (или указано) в картоната на пациента.

Пациентите трябва да преминават от едно ESA на друго под подходящо наблюдение.

#### Придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (ПАЕ)

Има съобщения за антияло-медирана ПАЕ след лечение с подкожно приложение на еритропоетин в продължение на месеци до години основно при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Съобщава се и за случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно се използват и епоетини. Vinocrit не е одобрен за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

При пациенти, развили внезапна липса на ефикасност, определена като намаляване на хемоглобина (1 до 2 g/dl или 0,62 до 1,25 mmol/l месечно) с увеличена нужда от кръвопреливане, трябва да се проследи броят на ретикулоцитите и да се проверят типичните причини за липса на отговор (напр. дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В<sub>12</sub>, алуминиева интоксикация, инфекция или възпаление, загуба на кръв и хемолиза).

При парадоксално спадане на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити се налага незабавно прекратяване на лечението с Vinocrit и провеждане на изследвания за търсене на антиеритропоетин антитела. За диагностиране на ПАЕ също така трябва да се има предвид изследване на костен мозък.

Не трябва да се започва терапия с други ESA поради риска от кръстосана реакция.

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните по отношение на имуногенната активност при подкожно приложение на Vinocrit при пациенти с риск за развитие на антияло-медирана ПАЕ, т.е. пациенти с бъбречна анемия, са недостатъчни. По тази причина при пациенти с бъбречна анемия лекарственият продукт трябва да се прилага интравенозно.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност степента на повишаване на хемоглобина трябва да е приблизително 1 g/dl (0,62 mmol/l) на месец и не трябва да надвишава 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец, с цел да се минимизира рискът за засилване на хипертонията.

#### Концентрация на хемоглобин

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, както се препоръчва в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови събития, включително инсулт, при прилагане на ESA за постигане на ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични проучвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивата, необходими за постигане на контрол върху симптомите на анемията и с цел избягване на трансфузия на кръв.

Някои пациенти с по-удължени дозови интервали (по-големи от веднъж седмично) на епоетин алфа може да не поддържат достатъчни нива на хемоглобина (вж. точка 5.1) и да имат нужда от повишаване на дозата на епоетин алфа. Нивата на хемоглобина трябва да бъдат редовно проследявани.

При пациенти на хемодиализа са се развили шънтови тромбози, особено при тези, които имат склонност към хипотония или чиито артериовенозни фистули имат усложнения (напр. стенози, аневризми и т.н.). При тези пациенти се препоръчва ранно ревизиране на шънта и антитромботичната профилактика чрез прилагане напр. на ацетилсалицилова киселина.

При отделни случаи е наблюдавана хиперкалиемия, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност трябва да се проследяват електролитите в серума. Ако се установят повишени или покачващи се нива на серумния калий, в допълнение към подходящо лечение на хиперкалиемията, трябва да се обмисли прекратяване на приложението на епоетин алфа, докато бъде коригирано серумното ниво на калия.

По време на хемодиализа често се налага увеличаване дозата на хепарина при терапия с епоетин алфа, тъй като се повишава концентрацията в клетките. Ако хепаринизацията не е оптимална е възможно запушване в диализната система.

Въз основа на наличната досега информация, коригирането на анемията с епоетин алфа при възрастни пациенти, които още не са подложени на диализа не увеличава степента на прогресия на бъбречната недостатъчност.

#### Лечение на пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия

Еритропоетините са растежни фактори, които основно стимулират образуването на еритроцити. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува становище, че епоетините могат да стимулират растежа на тумори. При няколко контролирани проучвания епоетините не са довели до повишение на общата преживяемост или до намаление на риска от прогресия на тумора при пациенти с анемия, дължаща се на раково заболяване.

При контролирани клинични проучвания приложението на епоетин алфа и ESA са довели до:

- понижаване на локорегионалния контрол при пациенти с напреднала неоплазма в областта на главата и шията, подложени на лъчелечение, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин по-високо от 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- скъсяване на общата преживяемост и повишаване на смъртността поради прогресия на заболяването към четвъртия месец при пациенти с метастатичен карцином на гърдата, подложени на химиотерапия, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишаване на риска за смърт, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l), при пациенти с активна неоплазма, които не са подложени нито на химио-, нито на лъчетерапия. ESAs не са показани за употреба при тази популация пациенти.

С оглед на изложеното по-горе, при някои клинични ситуации кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение на анемията при пациенти с карцином. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да е базирано на оценка на съотношението полза/риск, в която да участва и самият пациент, като трябва да се отчита конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий; тежестта на анемията; очакваната преживяемост; средата, в която се осъществява лечението на пациента; предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При онкологични пациенти, подложени на химиотерапия, когато се преценява дали лечението с епоетин алфа е подходящо, трябва да се отчита 2- до 3-седмичното закъснение между прилагането на епоетин алфа и появата на стимулираните с еритропоетина еритроцити (пациенти с риск за хемотрансфузия).

Наблюдавана е повишена честота на съдови тромботични събития (СТС) при онкологично болни, които получават стимулиращи еритропоезата средства (вж. точка 4.8). Този риск трябва внимателно да бъде преценен в сравнение с очакваната полза от лечението (с епоетин алфа), особено при раково болни с повишен риск за съдови тромботични събития като напр. затлъстяване и пациенти с анамнеза за СТС в миналото (напр. тромбоза на дълбоките вени или белодробна емболия). Едно изследователско проучване (проучването BEST) при жени с метастатичен рак на гърдата е било планирано с цел да определи дали прилагането на епоетин алфа и след корекция на анемията би могло да доведе до по-добри резултати от лечението. При това проучване честотата на фатални тромбоемболични събития е била по-висока при пациентите, получаващи епоетин алфа в сравнение с пациентите, които са получавали плацебо (вж. точка 5.1).

#### Хирургични пациенти в програма за депониране на автоложна кръв

Трябва да се спазват всички специални предупреждения и предпазни мерки, отнасящи се до програмите за депониране на автоложна кръв и особено тези за рутинно заместване на обем.

#### Пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции

При пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции, причините за анемията трябва се установят и лекуват по възможност преди началото на лечението с епоетин алфа. Тромботичните събития могат да представляват риск за тази популация и тази възможност трябва да се прецени внимателно на фона на очакваната полза от лечението при тази група пациенти.

Пациентите, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции трябва да получават адекватна антитромботична профилактика, понеже могат да се развият тромботични и съдови събития при хирургични пациенти, особено при тези с подлежащо сърдечно-съдово заболяване. В допълнение към това, трябва да се вземат специални предпазни мерки при пациенти с предразположение за развитие на тромбоза на дълбоките вени (DVT). Допълнително при пациенти с изходен хемоглобин  $> 13 \text{ g/dl}$  ( $8,1 \text{ mmol/l}$ ) не може да се изключи възможността лечението с епоетин алфа да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития. По тази причина той не трябва да се използва при пациенти с изходен хемоглобин  $> 13 \text{ g/dl}$  ( $8,1 \text{ mmol/l}$ ).

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от  $1 \text{ mmol}$  ( $23 \text{ mg}$ ) на предварително напълнена спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Няма данни, показващи, че лечението с епоетин алфа променя метаболизма на други лекарствени продукти.

Има потенциал за взаимодействие с циклоспорин, тъй като той се свързва с еритроцитите. Ако епоетин алфа се прилага едновременно с циклоспорин, нивото в кръвта на циклоспорин трябва да се проследява и дозата на циклоспорин да се коригира при повишение на хематокрита.

Няма данни за взаимодействие между епоетин алфа и гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) или гранулоцит-макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) по отношение на хематологичната диференциация или пролиферация на проби от туморна биопсия *in vitro*.

## Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на епоетин алфа при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Следователно:

- При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност Vinocit трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск за плода.
- Не се препоръчва употребата на епоетин алфа при бременни хирургични пациентки, които участват в програма за депониране на автоложна кръв.

#### Кърмене

Не е известно дали епоетин алфа се екскретира в кърмата.

Епоетин алфа трябва да се използва с повишено внимание при кърмачки. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/прекъсне кърменето или да се продължи/прекъсне терапията с епоетин алфа, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с епоетин алфа за жената.

Не се препоръчва употребата на епоетин алфа при кърмещи хирургични пациентки, които участват в програма за депониране на автоложна кръв.

#### Фертилитет

Липсват данни относно фертилитета.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Vinocit не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

При онкологично болни и при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност най-честата нежелана реакция по време на лечението с епоетин алфа е доза-зависимото повишаване на кръвното налягане или влошаването на съществуващата хипертония. Трябва да се проследява кръвното налягане, особено в началото на лечението (вж. точка 4.4). Други чести нежелани реакции, които са били наблюдавани при клиничните проучвания с епоетин алфа, са тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия, гърчове, диария, гадене, главоболие, грипоподобно заболяване, пирексия, обрив и повръщане. Грипоподобното заболяване, включващо главоболие, артралгия, миалгия и пирексия, може да се прояви особено в началото на лечението. Честотата може да варира в зависимост от показанието (вж. таблицата по-долу).

В проучвания с удължени дозови интервали при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са неподложени на диализа, има съобщения за конгестия на дихателните пътища, включваща случаи на конгестия на горните дихателни пътища, назална конгестия и назофарингит.

Сериозните нежелани лекарствени реакции включват венозна и артериална тромбоза и емболия (вкл. някои с фатален изход), като тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия,

артериална тромбоза (вкл. миокарден инфаркт и миокардна исхемия), тромбоза на ретината и тромбоза на шънтове (вкл. диализната апаратура). Допълнително при клиничните проучвания с епоетин алфа има съобщения за мозъчносъдови инциденти (вкл. мозъчен инсулт и мозъчен кръвоизлив) и транзиторни исхемични атаки.

Има съобщения за аневризми.

Има съобщения за реакции на свръхчувствителност, вкл. случаи на обрив, уртикария, анафилактични реакции и ангионевротичен оток.

Също така по време на лечение с епоетин алфа са се развили хипертонични кризи с енцефалопатия и гърчове, които са наложили незабавна лекарска помощ и интензивно лечение при пациенти, които преди това са били с нормално кръвно налягане. Особено внимание трябва да се обръща на внезапно настъпило остро мигренозно главоболие като възможен предупредителен сигнал.

Има много редки съобщения за антитяло-медирана чиста аплазия на еритроцитите (при < 1/10 000 случая на пациентогодини) след лечение с продължителност месеци до години с еритропоетин алфа (вж. точка 4.4).

Общият профил на безопасността на епоетин алфа е оценен при 142 индивиди с хронична бъбречна недостатъчност и при 765 индивиди с онкологично заболяване, които са участвали в плацебо контролирани, двойно-слепи клинични проучвания по регистър. Нежеланите лекарствени реакции, които са били съобщени при  $\geq 0,2$  % от лекуваните с епоетин алфа пациенти при тези проучвания, при допълнителни клинични проучвания и при постмаркетинговия опит, са изброени по-долу по системно-органи класове и по честота.

#### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Честотите се дефинират като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до < 1/10); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до < 1/100); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана лекарствена реакция</b>
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	Нечести	Тромбоцитемия (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Еритропоетин антитяло-медирана чиста аплазия на еритроцитите <sup>1</sup> Тромбоцитемия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Нарушения на имунната система</b>	С неизвестна честота	Анафилактична реакция Свръхчувствителност



<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана лекарствена реакция</b>
<b>Нарушения на нервната система</b>	Много чести	Главоболие (онкологично болни)
	Чести	Гърчове (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Главоболие (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Нечести	Инсулт Мозъчен кръвоизлив <sup>2</sup> Гърчове (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Мозъчносъдов инцидент <sup>2</sup> Хипертонична енцефалопатия Транзиторни исхемични атаки
<b>Нарушения на очите</b>	С неизвестна честота	Тромбоза на ретината
<b>Сърдечни нарушения</b>	С неизвестна честота	Миокарден инфаркт
<b>Съдови нарушения</b>	Чести	Тромбоза на дълбоките вени <sup>2</sup> (онкологично болни) Хипертония
	С неизвестна честота	Тромбоза на дълбоките вени <sup>2</sup> (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Артериална тромбоза Хипертонична криза
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	Чести	Белодробна емболия <sup>2</sup> (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Белодробна емболия <sup>2</sup> (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Много чести	Гадене
	Чести	Диария (онкологично болни) Повръщане
	Нечести	Диария (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Чести	Обрив
	С неизвестна честота	Ангионевротичен оток Уртикария
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	Много чести	Артралгия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Чести	Артралгия (онкологично болни)
	Нечести	Миалгия (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Миалгия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Вродени, фамилни и генетични нарушения</b>	С неизвестна честота	Порфирия

Системо-органи класове	Честота	Нежелана лекарствена реакция
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Много чести	Пирексия (онкологично болни) Грипоподобно заболяване (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Чести	Грипоподобно заболяване (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Липса на ефект от веществото Периферни отоци Пирексия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Реакции на мястото на инжектиране
<b>Изследвания</b>	С неизвестна честота	Положителни анти-еритропоетинови антитела <sup>1</sup>
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	Чести	Шънтови тромбози, вкл. диализната апаратура (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)

<sup>1</sup> От клиничните проучания не може да бъде направена оценка за честотата

<sup>2</sup> Включително случаи с фатален изход.

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l) могат да са свързани с повишен риск от сърдечно-съдови инциденти, вкл. смърт (вж. точка 4.4).

При пациенти на хемодиализа са се развили шънтови тромбози, особено при тези, които имат склонност към хипотония или чиито артериовенозни фистули имат усложнения (напр. стенози, аневризми и т.н.) (вж. точка 4.4).

##### Онкологично болни

Съобщава се за повишена честота на тромбоемболичните събития при онкологично болни, на които се прилагат ESA, включително еритропоетин алфа (вж. точка 4.4).

##### Хирургични пациенти

При пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция, с изходно ниво на хемоглобина от 10 до 13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), честотата на тромботичните/васкуларните събития (повечето от които са били тромбоза на дълбоките вени) в общата популация пациенти при клинични изпитвания е била сходна в групите, получаващи различни дози епоетин алфа и групата с плацебо, въпреки че клиничният опит е ограничен.

Освен това, при пациенти с изходно ниво на хемоглобин > 13 g/dl (8,1 mmol/l) не може да се изключи вероятността лечението с епоетин алфа да бъде свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/васкуларни събития.

##### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

#### 4.9 Предозиране

Терапевтичните граници на епоетин алфа са много широки. Предозирането на епоетин алфа може да предизвика ефекти, които са продължение на фармакологичните ефекти на хормона. Ако се установи прекомерно високо ниво на хемоглобина или на хематокрита, може да се извърши флеботомия. Трябва да се осигури допълнително поддържащо лечение според нуждите.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антианемични препарати, АТС код: B03XA01

Vinocrit е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

#### Механизъм на действие

Еритропоетинът е гликопротеин, който стимулира образуването на еритроцити от прекурсори, намиращи се в стволовите клетки в качеството си на стимулиращ митозата фактор и диференциращ хормон.

Апаратната молекулна маса на еритропоетина е 32 000 до 40 000 далтона. Протеиновата фракция на молекулата е около 58 % и се състои от 165 аминокиселини. Четирите въглехидратни вериги са свързани с протеина чрез три N-гликозидни връзки и една O-гликозидна връзка. Епоетин алфа, получен чрез генна технология е гликозилиран и идентичен по своя аминокиселинен и въглехидратен състав с ендогенния човешки еритропоетин, изолиран от урината на пациенти с анемия.

Vinocrit има най-високата възможна чистота според съвременните възможности. По-точно не се установяват остатъци от клетъчната линия, използвана за производството му, при концентрации на активната съставка, които се прилагат при хора.

#### Фармакодинамични ефекти

Биологичната ефикасност на епоетин алфа е доказана при различни животински модели *in vivo* (нормални плъхове и плъхове с анемия, полицитемични мишки). След прилагане на епоетин алфа, се увеличават броят на еритроцитите, стойностите на Hb и броят на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на <sup>59</sup>Fe.

При *in vitro* изследване (клетъчна култура от далак на мишка) след инкубиране с епоетин алфа, се наблюдава повишаване на <sup>3</sup>H-тимидиновата инкорпорация в еритроидни ядра на клетките от далак.

#### Клинична ефикасност и безопасност

С помощта на клетъчни култури от човешки костно-мозъчни клетки може да се докаже, че епоетин алфа стимулира еритропоезата специфично и не повлиява левкопоезата. Не е установено цитотоксично действие на епоетин алфа върху костно-мозъчните клетки.

721 онкологични пациенти на не-платинова химиотерапия са били включени в три плацебо контролирани проучвания, като 389 пациенти са с хематологични малигнени процеси (221 с мултиплен миелом, 144 с нехочкинов лимфом и 24 с други хематологични малигнени процеси)

и 332 пациенти със солидни тумори (172 на гърдата, 64 гинекологични, 23 на белия дроб, 22 на простатната жлеза, 21 стомашно-чревни и 30 с други видове тумори). В две големи отворени клинични проучвания са били включени 2 697 онкологично болни пациенти на не-платинова химиотерапия, от които 1 895 със солидни тумори (683 на гърдата, 260 на белия дроб, 174 гинекологични, 300 стомашно-чревни и 478 с други видове тумори) и 802 пациенти с хематологични малигнени процеси.

В проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, проведено при 375 пациенти с анемия с различни немиелоидни малигнени процеси, получаващи не-платинова химиотерапия е наблюдавано значимо намаление на свързаните с анемията последствия (напр. умора, намалена енергия и намалена активност), измерени чрез следните инструменти и скали: Функционална оценка на лечението на анемията при онкологично болни пациенти (Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An)) обща скала, FACT-An скала за уморяемост и Онкологична линейна аналогова скала (Cancer Linear Analogue Scale (CLAS)). Две други по-малки, рандомизирани, плацебо контролирани проучвания не успяват да покажат значимо подобряване на параметрите за качеството на живот, съответно, по EORTC-QLQ-C30 скалата или CLAS скалата.

Еритропоетинът е растежен фактор, който основно стимулира образуването на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани при пет големи контролирани проучвания, обхващащи общо 2 833 пациенти, от които четири са двойно-слепи плацебо контролирани и едно – отворено проучване. В проучванията са включени или пациенти, лекувани с химиотерапия (две проучвания), или са използвани популации пациенти, при които не са показани стимулиращи еритропоеза средства: анемия при пациенти с ракови заболявания, които не са на лечение с химиотерапия и пациенти с неоплазми в областта на главата и шията, подложени на лъчелечение. Таргетното ниво на хемоглобина при две от проучванията е  $> 13 \text{ g/dl}$  ( $8,1 \text{ mmol/l}$ ); при останалите три проучвания -  $12-14 \text{ g/dl}$  ( $7,5-8,7 \text{ mmol/l}$ ). При отвореното проучване не е установена разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролите. При четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват стабилна, необяснена, статистически значима свръх смъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани ракови заболявания, които получават човешки еритропоетин в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост при проучванията не може да бъде обяснен задоволително с разликите в честотата на тромбоза и свързаните усложнения между пациентите, получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, и тези от контролната група.

Извършен е също така анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 онкологично болни (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без лечение), които са били включени в 53 контролирани клинични проучвания с няколко различни еритропоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава оценка на коефициента на риск 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00, 1,12; 53 проучвания и 13933 пациенти), а при онкологично болните, които получават химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите също така показват и значимо повишен относителен риск за тромбоемболични събития при онкологично болните, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа и имат диабет тип 2, и ниво на хемоглобина  $\leq 11 \text{ g/dl}$ , пациентите са получили или лечение с дарбепоедин алфа за достигане на таргетно ниво на хемоглобина  $13 \text{ g/dl}$ , или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не е постигнало основната цел да демонстрира намаляване на риска от смъртност независимо от причината, сърдечно-съдова заболяемост или терминална бъбречна недостатъчност. Анализ на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95 % CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92

(1,38, 2,68), конгестивна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация поради миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), терминална бъбречна недостатъчност 1,02 (0,87, 1,18).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Бионаличността на епоетин алфа за подкожно приложение е значително по-ниска от тази на интравенозния лекарствен продукт: приблизително 20 %.

### Елиминиране

#### Интравенозно приложение

Измервания на епоетин алфа след многократно интравенозно приложение показват полуживот от приблизително 4 часа при здрави доброволци и до известна степен по-удължен полуживот при пациенти с бъбречна недостатъчност - около 5 часа. При деца е съобщен полуживот от около 6 часа.

#### Подкожно приложение

След подкожно инжектиране серумното ниво на епоетин алфа е много по-ниско от нивото, достигнато след интравенозно инжектиране. То се повишава бавно и достига пик между 12 и 18 часа след прилагане на дозата. Пикът е винаги значително по-нисък от този достигнат след интравенозно приложение (приблизително 1/20 от стойността).

Не е наблюдавано кумулиране: нивото остава същото, независимо дали се определя 24 часа след първата инжекция или 24 часа след последната инжекция.

Полуживотът при подкожно приложение е трудно да се оцени и се определя на около 24 часа.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

При някои предклинични токсикологични проучвания върху кучета и плъхове, но не и върху маймуни, приложението на епоетин алфа е свързано със субклинична костно-мозъчна фиброза (костно-мозъчната фиброза е познато усложнение при хронична бъбречна недостатъчност при хора и може да бъде свързано с вторичен хиперпаратиреоидизъм или с неизвестни фактори. Честотата на костно-мозъчна фиброза не се е повишила при проучване при пациенти на хемодиализа, които са лекувани с епоетин алфа в продължение на 3 години, в сравнение със съответстваща контролна група пациенти на хемодиализа, които не са лекувани с епоетин алфа).

При проучвания върху животни епоетин алфа показва намаляване на телесното тегло на фетуса, забавяне на процеса на осификация и повишаване на феталната смъртност, когато е прилаган седмично в дози, приблизително 20 пъти над препоръчаната седмична доза при хора. Тези изменения се обясняват като вторични вследствие намаляване на телесното тегло на майките.

Епоетин алфа не показва никакви изменения в бактериална клетъчна култура и в клетъчна култура от бозайници при изследвания за мутагенност и при *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

Не са провеждани дългосрочни изпитвания за канцерогенност. В литературата съществуват противоречиви съобщения относно това, дали еритропоетините могат да имат някаква значителна роля в туморната пролиферация. Тези съобщения се основават на *in vitro* находки от проби от човешки тумор, но не е сигурно дали имат някакво значение в клинична ситуация.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат  
Динатриев фосфат дихидрат  
Натриев хлорид  
Глицин  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции  
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)  
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

При амбулаторна употреба пациентът може да извади Vinocrit от хладилника и да го съхранява при температура под 25°C за еднократен период до 3 дни.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

1 ml разтвор в предварително напълнени спринцовки (стъкло тип I), със или без предпазител за иглата, с бутало (гума с тefлоново покритие), запечатани в блистер.

Опаковки от 1 или 6 спринцовки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Vinocrit не трябва да се използва и трябва да се изхвърли

- ако течността е оцветена или в нея се виждат плуващи частици.
- ако е нарушена целостта на опаковката.
- ако знаете или подозирате, че случайно е бил замразен или
- ако хладилникът е бил неизправен.

Предварително напълнените спринцовки са готови за употреба (вж. точка 4.2). Предварително напълнената спринцовка не трябва да се разклаща. Върху спринцовките има изпъкнало релефно градуиране с цел да може да се използва част от количеството, ако се наложи. Всеки пръстен от градуирането отговаря на обем от 0,1 ml. Продуктът е само за еднократна употреба. От всяка спринцовка вземайте само по една доза Vinocrit, като изхвърляте нежеланото количество разтвор преди инжектиране.

#### Използване на предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Предпазителят покрива иглата след инжектирането, за да се избегнат наранявания от убождане. Той не влияе на нормалното функциониране на спринцовката. Натискайте буталото бавно и равномерно до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото. Отстранете

спринцовката от пациента, като поддържате натиска върху буталото. Предпазителят ще покрие иглата при отпускането на буталото.

Използване на предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

Приложете дозата според стандартния протокол.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Австрия

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/410/015  
EU/1/07/410/016  
EU/1/07/410/045  
EU/1/07/410/046

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 28 август 2007  
Дата на последно подновяване: 18 юни 2012

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vinocrit 20 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от разтвора съдържа 40 000 IU епоетин алфа (epoetin alfa)\*, еквивалентни на 336,0 микрограма на ml.

1 предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml съдържа 20 000 международни единици (IU), еквивалентни на 168,0 микрограма епоетин алфа. \* Произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от овариални клетки на китайски хамстер. За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (инжекция)  
Бистър, безцветен разтвор

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти:

- Лечение на анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при педиатрични и възрастни пациенти на хемодиализа и възрастни пациенти на перитонеална диализа (вж. точка 4.4).
- Лечение на тежка анемия от бъбречен произход, придружавана от клинични симптоми при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа (вж. точка 4.4).

Лечение на анемия и намаляване на необходимостта от трансфузия при възрастни пациенти на химиотерапия със солидни тумори, малигнен лимфом или мултиплен миелом и с риск от трансфузия, преценен въз основа на общото състояние на пациента (напр. сърдечно-съдов статус, анемия, съществуваща преди започване на химиотерапията).

Vinocrit може да се използва за увеличаване на добива на автоложна кръв от пациенти, включени в програмата за депониране на автоложна кръв. Прилагането му за това показание трябва да е преценено по отношение на съобщенията за риск от тромбоемболични събития. Лечението трябва да се прилага само на пациенти с умерена анемия (хемоглобин (Hb) 10-13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), без железен дефицит), ако няма възможност за депониране на кръв или то е недостатъчно, когато планираната голяма елективна операция изисква голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жени или 5 и повече единици за мъже).

Vinocrit може да се използва за намаляване на необходимостта от преливане на алогенна кръв при възрастни пациенти без железен дефицит преди голяма елективна ортопедична операция при наличие на голям риск от хемотрансфузионни усложнения. Употребата трябва да бъде ограничена предимно при пациенти с умерена анемия (Hb 10-13 g/dl или 6,2-8,1 mmol/l), които не са включени в програма за предварително вземане на автоложна кръв и се очаква умерена кръвозагуба от 900 до 1 800 ml.



Винаги трябва да се прилагат правилата на добра медицинска практика за работа с кръв при периперативни условия.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Vinocrit трябва да бъде започнато под наблюдението на лекари с опит в лечението на пациенти с горепосочените показания.

### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност:

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност лекарственият продукт трябва да се приложи интравенозно (вж. точка 4.4).

Симптомите на анемия и последствията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и съпътстващите заболявания; необходимо е лекарят да оцени индивидуалното клинично протичане и състояние на пациента.

Vinocrit трябва да се прилага за повишаване на нивото на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Трябва да се избягва повишаване на нивото на хемоглобина с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се направят съответни корекции на дозата, както е посочено. Поради интериндивидуална вариабилност, могат да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво на хемоглобина. Вариабилността на хемоглобина трябва да се контролира чрез промяна на дозата, като се има предвид таргетния диапазон за нивото на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). При педиатрични пациенти препоръчителният таргетен диапазон за нивото на хемоглобина е между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Трябва да се избягва поддържането на постоянно ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивото на хемоглобина се повишава с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или ако стойностите на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), намалете дозата на епоетин алфа с 25 %. Ако нивото на хемоглобина надхвърли 13 g/dl (8,1 mmol/l), преустановете терапията, докато спадне под 12 g/dl (7,5 mmol/l) и тогава започнете отново лечението с епоетин алфа с доза 25 % по-ниска от предходната доза.

Пациентите трябва да бъдат следени внимателно с цел да се осигури използването на най-ниската одобрена доза епоетин алфа, която осигурява адекватен контрол на анемията и на симптомите на анемия.

Стойностите на желязото трябва да бъдат изследвани преди и по време на лечението и ако е необходимо, да се добави желязо. Други причини за анемия, като дефицит на витамин В<sub>12</sub> или фолиева киселина, трябва да бъдат изключени преди началото на терапията с епоетин алфа. Липсата на повлияване при лечение с епоетин алфа може да се дължи на дефицит на желязо, фолат или витамин В<sub>12</sub>; алуминиева интоксикация; интеркурентни инфекции; възпалителни или травматични епизоди; окултно кървене; хемолиза и костно-мозъчна фиброза от всякакъв произход.

#### *Възрастни пациенти на хемодиализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

##### Коригираща фаза:

50 IU/kg 3 пъти седмично, приложени интравенозно. Когато е необходимо адаптиране на дозата, това трябва да се прави през интервали най-малко от 4 седмици. Всяка стъпка на увеличаване или намаляване на дозата трябва да бъде от 25 IU/kg 3 пъти седмично.

Поддържаща фаза:

Дозировката се адаптира, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l).

Препоръчваната обща седмична доза е между 75 и 300 IU/kg, приложени интравенозно.

Наличните клинични данни показват, че при пациенти с много ниско изходно ниво на хемоглобин (< 6 g/dl или < 3,75 mmol/l) може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти с не толкова тежка анемия в началото (Hb > 8 g/dl или > 5 mmol/l).

*Педиатрични пациенти на хемодиализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

50 IU/kg 3 пъти седмично интравенозно. Когато е необходимо адаптиране на дозата, това трябва да става постепенно със стъпка от 25 IU/kg 3 пъти седмично през интервали най-малко от 4 седмици до постигане на желаната цел.

Поддържаща фаза:

Дозировката се адаптира, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Обикновено деца под 30 kg изискват по-високи поддържащи дози отколкото деца над 30 kg и възрастни.

В клинични проучвания след 6 месечно лечение са наблюдавани следните поддържащи дози:

Тегло (kg)	Доза (IU/kg, 3 пъти седмично)	
	Медиана	Обичайна поддържаща доза
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Наличните клинични данни показват, че при педиатрични пациенти с много ниско изходно ниво на хемоглобин (< 6,8 g/dl или < 4,25 mmol/l) може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти с по-висок изходен хемоглобин (> 6,8 g/dl или > 4,25 mmol/l).

*Възрастни пациенти на перитонеална диализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

Начална доза от 50 IU/kg 2 пъти седмично, приложени интравенозно.

Поддържаща фаза:

Адаптиране на дозировката, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Поддържаща доза между 25 и 50 IU/kg 2 пъти седмично в две инжекции с равни дози.

*Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

Начална доза от 50 IU/kg 3 пъти седмично приложени интравенозно, последвана при необходимост от увеличаване на дозировката с 25 IU/kg (3 пъти седмично), докато се постигне желаната концентрация на хемоглобина (това се извършва постепенно на интервали от поне 4 седмици).

Поддържаща фаза:

Трябва да се направи подходящо адаптиране на дозата, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Удължаването на дозовите интервали може да наложи повишаване на дозата.

Максималната дозировка не трябва да надвишава 150 IU/kg 3 пъти седмично.

Пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия:

Епоетин алфа трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (т.е. концентрация на хемоглобин  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването; необходима е лекарска оценка на клиничния ход на всеки отделен пациент.

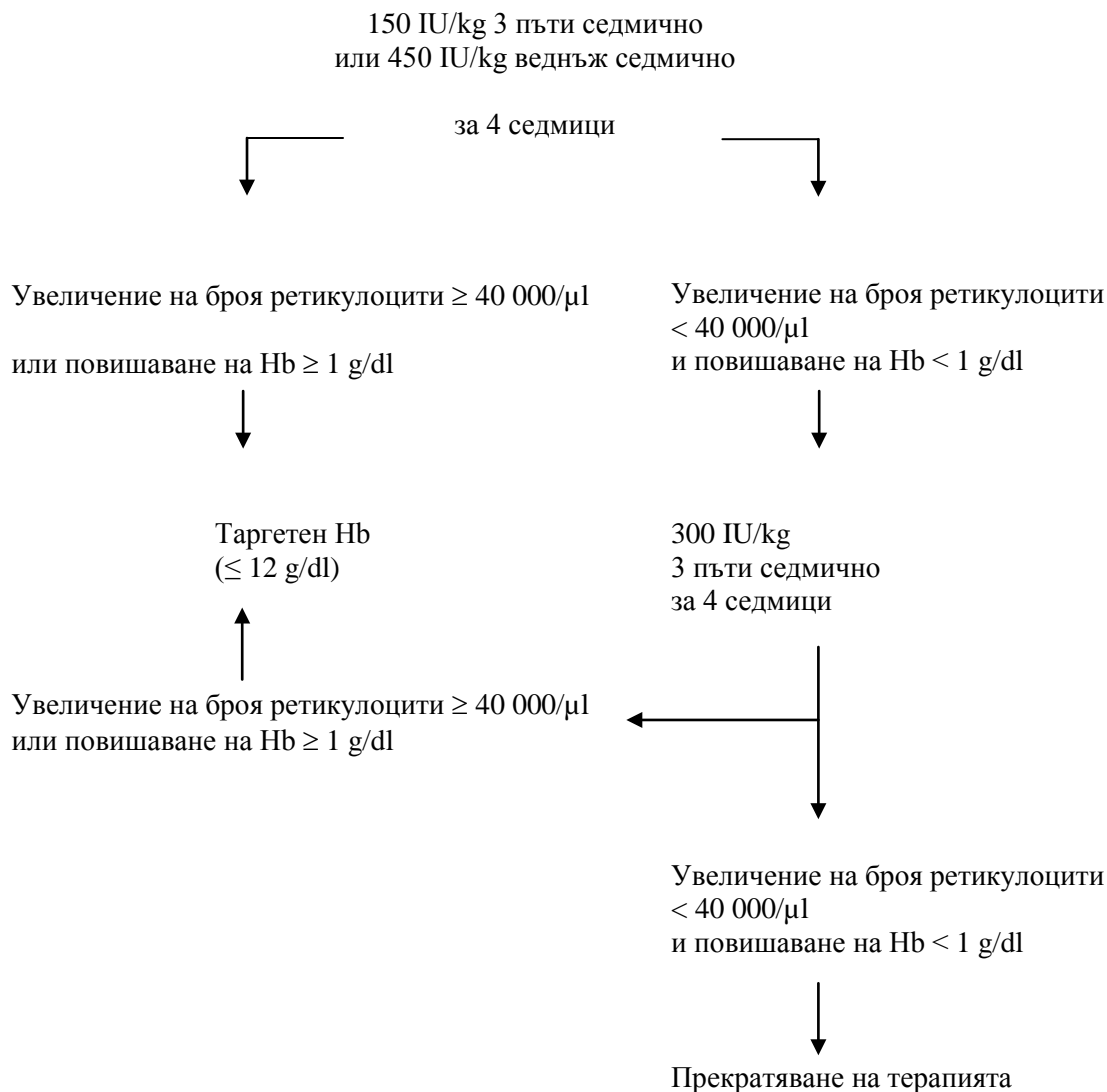
Поради интраиндивидуалната вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетният диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържането на постоянно ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l); препоръките за подходящи дозови корекции при стойности на хемоглобина, които надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l) са описани по-долу.

Лечението с епоетин алфа трябва да се продължи до един месец след приключване на химиотерапията.

Началната доза е 150 IU/kg приложена подкожно 3 пъти седмично. Алтернативно, епоетин алфа може да се прилага подкожно веднъж седмично с начална доза 450 IU/kg.

- Ако след четириседмично лечение хемоглобинът се е повишил поне с 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят на ретикулоцитите се е увеличил  $\geq 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, дозата трябва да остане 150 IU/kg 3 пъти седмично или 450 IU/kg веднъж седмично.
- Ако нивото на хемоглобина се е повишило с  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) и броят на ретикулоцитите се е увеличил  $< 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, дозата трябва да се увеличи до 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако след допълнително четириседмично лечение с 300 IU/kg 3 пъти седмично нивото на хемоглобина се е повишило с  $\geq 1$  g/dl ( $\geq 0,62$  mmol/l) или броят на ретикулоцитите се е увеличил  $\geq 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l, дозата трябва да остане 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако хемоглобинът се е повишил  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) и броят на ретикулоцитите се е увеличил с  $< 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, малко вероятно е да се получи повлияване от терапията с епоетин алфа и лечението трябва да бъде преустановено.

Препоръчаната схема на приложение е представен на следната диаграма:



Пациентите трябва да бъдат следени внимателно с цел да се осигури използването на най-ниската одобрена доза епоетин алфа, която осигурява адекватен контрол на симптомите на анемия.

Адаптиране на дозата с цел поддържане на концентрация на хемоглобина между 10 g/dl-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l):

Ако нивото на хемоглобина се повишава с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или ако стойностите на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), намалете дозата на епоетин алфа с около 25 до 50 %. Ако нивото на хемоглобина надхвърли 13 g/dl (8,1 mmol/l) преустановете терапията, докато спадне под 12 g/dl (7,5 mmol/l) и тогава започнете отново лечението с епоетин алфа с доза 25 % по-ниска от предходната.

Възрастни хирургични пациенти в програма за предварително депониране на автоложна кръв:

Vincrist трябва да се прилага интравенозно.

В периода на депониране на кръвта Vincrist трябва да се прилага след приключване на процедурата по депонирането на кръвта.

Пациентите с умерена анемия (хематокрит 33-39 %), изискващи депониране на  $\geq 4$  единици кръв, трябва да бъдат лекувани с Vincrist в доза 600 IU/kg телесна маса 2 пъти седмично в продължение на 3 седмици преди операцията. С прилагането на тази схема е било възможно да се изтеглят  $\geq 4$  единици кръв от 81 % от лекуваните с епоетин алфа пациенти в сравнение с

37 % от лекуваните с плацебо пациенти. Терапията с епоетин алфа е намалила риска за експозиция на хомоложна кръв с 50 % в сравнение с пациенти, които не получават епоетин алфа.

Всички пациенти на лечение с Vinocrit трябва да получават адекватни добавки, съдържащи желязо (напр. 200 mg перорално дневно двувалентно желязо) по време на курса на лечение. Приемът на желязо трябва да започне възможно най-рано, дори няколко седмици преди началото на депонирането на автоложна кръв, за да се достигне задоволителен железен запас преди началото на лечението с Vinocrit.

#### Възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция:

Трябва да се прилага подкожно.

Препоръчваният дозов режим е 600 IU/kg епоетин алфа, ежеседмично за три седмици (дни 21-ви, 14-ти и 7-ми) преди операцията и в деня на операцията (ден 0). Когато се налага да се съкрати времето преди операцията на по-малко от три седмици трябва да се приложат 300 IU/kg дневно епоетин алфа за 10 последователни дни преди операцията, в деня на операцията и 4 дни непосредствено след нея. Ако при провеждане на хематологични изследвания в предоперативния период хемоглобинът достигне ниво от 15 g/dl (9,38 mmol/l) или по-високо, приложението на епоетин алфа трябва да се прекрати и да не се прилагат следващи дози.

Трябва да се потвърди, че при започване на лечението пациентите нямат железен дефицит.

Всички пациенти, лекувани с епоетин алфа трябва да получават достатъчно добавки, съдържащи желязо (напр. 200 mg перорално дневно двувалентно желязо) по време на курса на лечение с епоетин алфа. Ако е възможно, приемът на желязо трябва да започне преди началото на лечението с епоетин алфа, за да се достигне задоволителен железен запас.

#### Начин на приложение

Както при всеки друг инжекционен продукт, проверете разтвора за наличие на видими частици и за промяна в цвета. Vinocrit е стерилен, но е продукт, който не съдържа консерванти и е само за еднократна употреба. Прилагайте необходимото количество.

Да не се прилага чрез интравенозна инфузия или смесен с други лекарствени продукти (моля, вижте точка 6.6 за допълнителна информация).

*Интравенозна инжекция:* за най-малко една до пет минути, в зависимост от общата доза. При пациенти на хемодиализа може да се приложи болус инжекция по време на диализната процедура чрез подходящ венозен вход в диализната линия. По друг начин инжекцията може да бъде приложена в края на диализата чрез канюлиране на фистулата, последвано от прилагане на 10 ml изотоничен физиологичен разтвор за промиване на системата и за осигуряване на пълно навлизане на продукта в кръвообращението.

При пациенти, които реагират на лечението с грипозни симптоми за предпочитане е по-бавно инжектиране.

*Подкожна инжекция:* максималния обем от 1 ml в едно място на инжектиране обикновено не трябва да се надвишава. При по-големи обеми, трябва да се избира повече от едно място на инжектиране.

Инжекциите се прилагат в областта на крайниците или предната коремна стена.

В случаите, когато лекарят прецени, че пациентът или грижещият се за него могат безопасно и ефективно да прилагат Vinocrit подкожно, трябва да се дадат инструкции за точната доза и приложението.

“Инструкции за самоинжектиране на Vinocrit” е поместена в края на листовката.

### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка б.1.
- Пациенти, които развиват придобита (чиста) аплазия на еритроцитите вследствие на лечение с някакъв еритропоетин не трябва да получават Vinocrit или друг еритропоетин (вж. точка 4.4 - Аплазия на еритроцитите).
- Неконтролирана хипертония.
- Хирургични пациенти, които по някаква причина не могат да получат подходяща антитромботична профилактика.
- Всички противопоказания, свързани с програмата за депониране на автоложна кръв, трябва да бъдат отчитани при пациенти, на които се прилага епоетин алфа.

Употребата на епоетин алфа при пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция и не участващи в програма за предварително вземане на автоложна кръв, е противопоказана при пациенти с тежка коронарна, периферна артериална, каротидна или церебро-васкуларна болест, включително пациенти със скорошен миокарден инфаркт или церебро-васкуларен инцидент.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Общи

При всички пациенти, получаващи епоетин алфа, кръвното налягане трябва внимателно да се проследява и контролира, ако е необходимо. Епоетин алфа трябва да се прилага с повишено внимание при наличие на нелекувана, недостатъчно лекувана или лошо контролирана хипертония. Възможно е да се наложи добавяне или подобряване на антихипертензивното лечение. Ако кръвното налягане не може да се контролира, лечението с епоетин алфа трябва да се прекрати.

Епоетин алфа трябва също да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия и хронична чернодробна недостатъчност.

На пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и ракови болни, които се лекуват с епоетин алфа, трябва редовно да се изследва хемоглобинът до постигане на стабилно ниво и периодично след това.

Нивата на хемоглобина трябва да се проследяват внимателно при всички пациенти поради потенциално повишения риск за тромбоемболични инциденти и за фатален изход, ако се лекуват пациенти с нива на хемоглобина над таргетните за дадено показание.

Възможно е умерено доза-зависимо покачване на броя на тромбоцитите в рамките на нормалните граници по време на лечението с епоетин алфа, което намалява по време на курса при продължителна терапия. В допълнение към това има съобщения за тромбоцитемия над нормалните граници. Препоръчва се броят на тромбоцитите да бъде редовно проследяван през първите 8 седмици от лечението.

Всички други причини за анемия (железен дефицит, хемолиза, загуба на кръв, дефицит на витамин В<sub>12</sub> или фолиева киселина) трябва да се вземат предвид и да се лекуват преди започване на терапията с епоетин алфа. В повечето случаи серумното ниво на феритин спада едновременно с повишаване на концентрацията в клетките. За да се осигури оптимално повлияване от лечението с епоетин алфа, трябва да се осигурят достатъчни железни запаси:

- добавки, съдържащи желязо, напр. 200-300 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно перорално (100-200 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно за педиатрични пациенти) се препоръчват при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, чийто ниво на феритин в серума е под 100 ng/ml;

- заместване с перорален прием на желязо 200-300 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно се препоръчва при всички онкологично болни пациенти със сатурация на трансферин под 20 %.

Всички тези допълнителни фактори за анемия трябва също внимателно да се обмислят преди да се предприеме увеличаване на дозата на епоетин алфа при онкологично болни пациенти.

Много рядко е наблюдавано развитие или обостряне на порфирия при пациенти, лекувани с епоетин алфа. Епоетин алфа трябва да се използва внимателно при пациенти с порфирия.

С цел да се подобри възможността за проследяване на стимулиращите еритропоезата средства (erythropoiesis stimulating agents – ESAs) името на приложеното стимулиращо еритропоезата средство трябва ясно да бъде записано (или указано) в картоната на пациента.

Пациентите трябва да преминават от едно ESA на друго под подходящо наблюдение.

#### Придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (ПАЕ)

Има съобщения за антияло-медирана ПАЕ след лечение с подкожно приложение на еритропоетин в продължение на месеци до години основно при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Съобщава се и за случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно се използват и епоетини. Vinocrit не е одобрен за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

При пациенти, развили внезапна липса на ефикасност, определена като намаляване на хемоглобина (1 до 2 g/dl или 0,62 до 1,25 mmol/l месечно) с увеличена нужда от кръвопреливане, трябва да се проследи броят на ретикулоцитите и да се проверят типичните причини за липса на отговор (напр. дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В<sub>12</sub>, алуминиева интоксикация, инфекция или възпаление, загуба на кръв и хемолиза).

При парадоксално спадане на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити се налага незабавно прекратяване на лечението с Vinocrit и провеждане на изследвания за търсене на антиеритропоетин антитела. За диагностиране на ПАЕ също така трябва да се има предвид изследване на костен мозък.

Не трябва да се започва терапия с други ESA поради риска от кръстосана реакция.

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните по отношение на имуногенната активност при подкожно приложение на Vinocrit при пациенти с риск за развитие на антияло-медирана ПАЕ, т.е. пациенти с бъбречна анемия, са недостатъчни. По тази причина при пациенти с бъбречна анемия лекарственият продукт трябва да се прилага интравенозно.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност степента на повишаване на хемоглобина трябва да е приблизително 1 g/dl (0,62 mmol/l) на месец и не трябва да надвишава 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец, с цел да се минимизира рискът за засилване на хипертонията.

#### Концентрация на хемоглобин

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, както се препоръчва в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови събития, включително инсулт, при прилагане на ESA за постигане на ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични проучвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивата, необходими за постигане на контрол върху симптомите на анемията и с цел избягване на трансфузия на кръв.

Някои пациенти с по-удължени дозови интервали (по-големи от веднъж седмично) на епоетин алфа може да не поддържат достатъчни нива на хемоглобина (вж. точка 5.1) и да имат нужда от повишаване на дозата на епоетин алфа. Нивата на хемоглобина трябва да бъдат редовно проследявани.

При пациенти на хемодиализа са се развили шънтови тромбози, особено при тези, които имат склонност към хипотония или чиито артериовенозни фистули имат усложнения (напр. стенози, аневризми и т.н.). При тези пациенти се препоръчва ранно ревизиране на шънта и антитромботичната профилактика чрез прилагане напр. на ацетилсалицилова киселина.

При отделни случаи е наблюдавана хиперкалиемия, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност трябва да се проследяват електролитите в серума. Ако се установят повишени или покачващи се нива на серумния калий, в допълнение към подходящо лечение на хиперкалиемията, трябва да се обмисли прекратяване на приложението на епоетин алфа, докато бъде коригирано серумното ниво на калия.

По време на хемодиализа често се налага увеличаване дозата на хепарина при терапия с епоетин алфа, тъй като се повишава концентрацията в клетките. Ако хепаринизацията не е оптимална е възможно запушване в диализната система.

Въз основа на наличната досега информация, коригирането на анемията с епоетин алфа при възрастни пациенти, които още не са подложени на диализа не увеличава степента на прогресия на бъбречната недостатъчност.

#### Лечение на пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия

Еритропоетините са растежни фактори, които основно стимулират образуването на еритроцити. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува становище, че епоетините могат да стимулират растежа на тумори. При няколко контролирани проучвания епоетините не са довели до повишение на общата преживяемост или до намаление на риска от прогресия на тумора при пациенти с анемия, дължаща се на раково заболяване.

При контролирани клинични проучвания приложението на епоетин алфа и ESA са довели до:

- понижаване на локорегионалния контрол при пациенти с напреднала неоплазма в областта на главата и шията, подложени на лъчелечение, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин по-високо от 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- скъсяване на общата преживяемост и повишаване на смъртността поради прогресия на заболяването към четвъртия месец при пациенти с метастатичен карцином на гърдата, подложени на химиотерапия, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишаване на риска за смърт, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l), при пациенти с активна неоплазма, които не са подложени нито на химио-, нито на лъчетерапия. ESAs не са показани за употреба при тази популация пациенти.

С оглед на изложеното по-горе, при някои клинични ситуации кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение на анемията при пациенти с карцином. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да е базирано на оценка на съотношението полза/риск, в която да участва и самият пациент, като трябва да се отчита конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий; тежестта на анемията; очакваната преживяемост; средата, в която се осъществява лечението на пациента; предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).



При онкологични пациенти, подложени на химиотерапия, когато се преценява дали лечението с епоетин алфа е подходящо, трябва да се отчита 2- до 3-седмичното закъснение между прилагането на епоетин алфа и появата на стимулираните с еритропоетина еритроцити (пациенти с риск за хемотрансфузия).

Наблюдавана е повишена честота на съдови тромботични събития (СТС) при онкологично болни, които получават стимулиращи еритропоезата средства (вж. точка 4.8). Този риск трябва внимателно да бъде преценен в сравнение с очакваната полза от лечението (с епоетин алфа), особено при раково болни с повишен риск за съдови тромботични събития като напр. затлъстяване и пациенти с анамнеза за СТС в миналото (напр. тромбоза на дълбоките вени или белодробна емболия). Едно изследователско проучване (проучването BEST) при жени с метастатичен рак на гърдата е било планирано с цел да определи дали прилагането на епоетин алфа и след корекция на анемията би могло да доведе до по-добри резултати от лечението. При това проучване честотата на фатални тромбоемболични събития е била по-висока при пациентите, получаващи епоетин алфа в сравнение с пациентите, които са получавали плацебо (вж. точка 5.1).

#### Хирургични пациенти в програма за депониране на автоложна кръв

Трябва да се спазват всички специални предупреждения и предпазни мерки, отнасящи се до програмите за депониране на автоложна кръв и особено тези за рутинно заместване на обем.

#### Пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции

При пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции, причините за анемията трябва се установят и лекуват по възможност преди началото на лечението с епоетин алфа. Тромботичните събития могат да представляват риск за тази популация и тази възможност трябва да се прецени внимателно на фона на очакваната полза от лечението при тази група пациенти.

Пациентите, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции трябва да получават адекватна антитромботична профилактика, понеже могат да се развият тромботични и съдови събития при хирургични пациенти, особено при тези с подлежащо сърдечно-съдово заболяване. В допълнение към това, трябва да се вземат специални предпазни мерки при пациенти с предразположение за развитие на тромбоза на дълбоките вени (DVT). Допълнително при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl (8,1 mmol/l) не може да се изключи възможността лечението с епоетин алфа да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития. По тази причина той не трябва да се използва при пациенти с изходен хемоглобин > 13 g/dl (8,1 mmol/l).

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на предварително напълнена спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Няма данни, показващи, че лечението с епоетин алфа променя метаболизма на други лекарствени продукти.

Има потенциал за взаимодействие с циклоспорин, тъй като той се свързва с еритроцитите. Ако епоетин алфа се прилага едновременно с циклоспорин, нивото в кръвта на циклоспорин трябва да се проследява и дозата на циклоспорин да се коригира при повишение на хематокрита.

Няма данни за взаимодействие между епоетин алфа и гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) или гранулоцит-макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) по отношение на хематологичната диференциация или пролиферация на проби от туморна биопсия *in vitro*.

## Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на епоетин алфа при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Следователно:

- При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност Vinocit трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск за плода.
- Не се препоръчва употребата на епоетин алфа при бременни хирургични пациентки, които участват в програма за депониране на автоложна кръв.

#### Кърмене

Не е известно дали епоетин алфа се екскретира в кърмата.

Епоетин алфа трябва да се използва с повишено внимание при кърмачки. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/прекъсне кърменето или да се продължи/прекъсне терапията с епоетин алфа, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с епоетин алфа за жената.

Не се препоръчва употребата на епоетин алфа при кърмещи хирургични пациентки, които участват в програма за депониране на автоложна кръв.

#### Фертилитет

Липсват данни относно фертилитета.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Vinocit не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

При онкологично болни и при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност най-честата нежелана реакция по време на лечението с епоетин алфа е доза-зависимото повишаване на кръвното налягане или влошаването на съществуващата хипертония. Трябва да се проследява кръвното налягане, особено в началото на лечението (вж. точка 4.4). Други чести нежелани реакции, които са били наблюдавани при клиничните проучвания с епоетин алфа, са тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия, гърчове, диария, гадене, главоболие, грипоподобно заболяване, пирексия, обрив и повръщане. Грипоподобното заболяване, включващо главоболие, артралгия, миалгия и пирексия, може да се прояви особено в началото на лечението. Честотата може да варира в зависимост от показанието (вж. таблицата по-долу).

В проучвания с удължени дозови интервали при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са неподложени на диализа, има съобщения за конгестия на дихателните пътища, включваща случаи на конгестия на горните дихателни пътища, назална конгестия и назофарингит.

Сериозните нежелани лекарствени реакции включват венозна и артериална тромбоза и емболия (вкл. някои с фатален изход), като тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия,

артериална тромбоза (вкл. миокарден инфаркт и миокардна исхемия), тромбоза на ретината и тромбоза на шънтове (вкл. диализната апаратура). Допълнително при клиничните проучвания с епоетин алфа има съобщения за мозъчносъдови инциденти (вкл. мозъчен инсулт и мозъчен кръвоизлив) и транзиторни исхемични атаки.

Има съобщения за аневризми.

Има съобщения за реакции на свръхчувствителност, вкл. случаи на обрив, уртикария, анафилактични реакции и ангионевротичен оток.

Също така по време на лечение с епоетин алфа са се развили хипертонични кризи с енцефалопатия и гърчове, които са наложили незабавна лекарска помощ и интензивно лечение при пациенти, които преди това са били с нормално кръвно налягане. Особено внимание трябва да се обръща на внезапно настъпило остро мигренозно главоболие като възможен предупредителен сигнал.

Има много редки съобщения за антитяло-медирана чиста аплазия на еритроцитите (при < 1/10 000 случая на пациентогодини) след лечение с продължителност месеци до години с еритропоетин алфа (вж. точка 4.4).

Общият профил на безопасността на епоетин алфа е оценен при 142 индивиди с хронична бъбречна недостатъчност и при 765 индивиди с онкологично заболяване, които са участвали в плацебо контролирани, двойно-слепи клинични проучвания по регистър. Нежеланите лекарствени реакции, които са били съобщени при  $\geq 0,2$  % от лекуваните с епоетин алфа пациенти при тези проучвания, при допълнителни клинични проучвания и при постмаркетинговия опит, са изброени по-долу по системно-органи класове и по честота.

#### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Честотите се дефинират като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до < 1/10); нечести ( $\geq 1/1000$  до < 1/100); редки ( $\geq 1/10000$  до < 1/1000); много редки (< 1/10000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана лекарствена реакция</b>
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	Нечести	Тромбоцитемия (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Еритропоетин антитяло-медирана чиста аплазия на еритроцитите <sup>1</sup> Тромбоцитемия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Нарушения на имунната система</b>	С неизвестна честота	Анафилактична реакция Свръхчувствителност

<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана лекарствена реакция</b>
<b>Нарушения на нервната система</b>	Много чести	Главоболие (онкологично болни)
	Чести	Гърчове (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Главоболие (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Нечести	Инсулт Мозъчен кръвоизлив <sup>2</sup> Гърчове (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Мозъчносъдов инцидент <sup>2</sup> Хипертонична енцефалопатия Транзиторни исхемични атаки
<b>Нарушения на очите</b>	С неизвестна честота	Тромбоза на ретината
<b>Сърдечни нарушения</b>	С неизвестна честота	Миокарден инфаркт
<b>Съдови нарушения</b>	Чести	Тромбоза на дълбоките вени <sup>2</sup> (онкологично болни) Хипертония
	С неизвестна честота	Тромбоза на дълбоките вени <sup>2</sup> (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Артериална тромбоза Хипертонична криза
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	Чести	Белодробна емболия <sup>2</sup> (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Белодробна емболия <sup>2</sup> (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Много чести	Гадене
	Чести	Диария (онкологично болни) Повръщане
	Нечести	Диария (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Чести	Обрив
	С неизвестна честота	Ангионевротичен оток Уртикария
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	Много чести	Артралгия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Чести	Артралгия (онкологично болни)
	Нечести	Миалгия (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Миалгия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Вродени, фамилни и генетични нарушения</b>	С неизвестна честота	Порфирия

Системо-органи класове	Честота	Нежелана лекарствена реакция
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Много чести	Пирексия (онкологично болни) Грипоподобно заболяване (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Чести	Грипоподобно заболяване (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Липса на ефект от веществото Периферни отоци Пирексия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Реакции на мястото на инжектиране
<b>Изследвания</b>	С неизвестна честота	Положителни анти-еритропоетинови антитела <sup>1</sup>
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	Чести	Шънтови тромбози, вкл. диализната апаратура (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)

<sup>1</sup> От клиничните проучания не може да бъде направена оценка за честотата

<sup>2</sup> Включително случаи с фатален изход.

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l) могат да са свързани с повишен риск от сърдечно-съдови инциденти, вкл. смърт (вж. точка 4.4).

При пациенти на хемодиализа са се развили шънтови тромбози, особено при тези, които имат склонност към хипотония или чиито артериовенозни фистули имат усложнения (напр. стенози, аневризми и т.н.) (вж. точка 4.4).

##### Онкологично болни

Съобщава се за повишена честота на тромбоемболичните събития при онкологично болни, на които се прилагат ESA, включително еритропоетин алфа (вж. точка 4.4).

##### Хирургични пациенти

При пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция, с изходно ниво на хемоглобина от 10 до 13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), честотата на тромботичните/васкуларните събития (повечето от които са били тромбоза на дълбоките вени) в общата популация пациенти при клинични изпитвания е била сходна в групите, получаващи различни дози епоетин алфа и групата с плацебо, въпреки че клиничният опит е ограничен.

Освен това, при пациенти с изходно ниво на хемоглобин > 13 g/dl (8,1 mmol/l) не може да се изключи вероятността лечението с епоетин алфа да бъде свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/васкуларни събития.

##### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## 4.9 Предозиране

Терапевтичните граници на епоетин алфа са много широки. Предозирането на епоетин алфа може да предизвика ефекти, които са продължение на фармакологичните ефекти на хормона. Ако се установи прекомерно високо ниво на хемоглобина или на хематокрита, може да се извърши флеботомия. Трябва да се осигури допълнително поддържащо лечение според нуждите.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антианемични препарати, АТС код: B03XA01

Vincrit е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

#### Механизъм на действие

Еритропоетинът е гликопротеин, който стимулира образуването на еритроцити от прекурсори, намиращи се в стволовите клетки в качеството си на стимулиращ митозата фактор и диференциращ хормон.

Апаратната молекулна маса на еритропоетина е 32 000 до 40 000 далтона. Протеиновата фракция на молекулата е около 58 % и се състои от 165 аминокиселини. Четирите въглехидратни вериги са свързани с протеина чрез три N-гликозидни връзки и една O-гликозидна връзка. Епоетин алфа, получен чрез генна технология е гликозилиран и идентичен по своя аминокиселинен и въглехидратен състав с ендогенния човешки еритропоетин, изолиран от урината на пациенти с анемия.

Vincrit има най-високата възможна чистота според съвременните възможности. По-точно не се установяват остатъци от клетъчната линия, използвана за производството му, при концентрации на активната съставка, които се прилагат при хора.

#### Фармакодинамични ефекти

Биологичната ефикасност на епоетин алфа е доказана при различни животински модели *in vivo* (нормални плъхове и плъхове с анемия, полицитемични мишки). След прилагане на епоетин алфа, се увеличават броят на еритроцитите, стойностите на Hb и броят на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на <sup>59</sup>Fe.

При *in vitro* изследване (клетъчна култура от далак на мишка) след инкубиране с епоетин алфа, се наблюдава повишаване на <sup>3</sup>H-тимидиновата инкорпорация в еритроидни ядра на клетките от далак.

#### Клинична ефикасност и безопасност

С помощта на клетъчни култури от човешки костно-мозъчни клетки може да се докаже, че епоетин алфа стимулира еритропоезата специфично и не повлиява левкопоезата. Не е установено цитотоксично действие на епоетин алфа върху костно-мозъчните клетки.

721 онкологични пациенти на не-платинова химиотерапия са били включени в три плацебо контролирани проучвания, като 389 пациенти са с хематологични малигнени процеси (221 с мултиплен миелом, 144 с нехочкинов лимфом и 24 с други хематологични малигнени процеси)

и 332 пациенти със солидни тумори (172 на гърдата, 64 гинекологични, 23 на белия дроб, 22 на простатната жлеза, 21 стомашно-чревни и 30 с други видове тумори). В две големи отворени клинични проучвания са били включени 2 697 онкологично болни пациенти на не-платинова химиотерапия, от които 1 895 със солидни тумори (683 на гърдата, 260 на белия дроб, 174 гинекологични, 300 стомашно-чревни и 478 с други видове тумори) и 802 пациенти с хематологични малигнени процеси.

В проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, проведено при 375 пациенти с анемия с различни немиелоидни малигнени процеси, получаващи не-платинова химиотерапия е наблюдавано значимо намаление на свързаните с анемията последствия (напр. умора, намалена енергия и намалена активност), измерени чрез следните инструменти и скали: Функционална оценка на лечението на анемията при онкологично болни пациенти (Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An)) обща скала, FACT-An скала за уморяемост и Онкологична линейна аналогова скала (Cancer Linear Analogue Scale (CLAS)). Две други по-малки, рандомизирани, плацебо контролирани проучвания не успяват да покажат значимо подобряване на параметрите за качеството на живот, съответно, по EORTC-QLQ-C30 скалата или CLAS скалата.

Еритропоетинът е растежен фактор, който основно стимулира образуването на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани при пет големи контролирани проучвания, обхващащи общо 2 833 пациенти, от които четири са двойно-слепи плацебо контролирани и едно – отворено проучване. В проучванията са включени или пациенти, лекувани с химиотерапия (две проучвания), или са използвани популации пациенти, при които не са показани стимулиращи еритропоезата средства: анемия при пациенти с ракови заболявания, които не са на лечение с химиотерапия и пациенти с неоплазми в областта на главата и шията, подложени на лъчелечение. Таргетното ниво на хемоглобина при две от проучванията е  $> 13 \text{ g/dl}$  ( $8,1 \text{ mmol/l}$ ); при останалите три проучвания -  $12-14 \text{ g/dl}$  ( $7,5-8,7 \text{ mmol/l}$ ). При отвореното проучване не е установена разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролите. При четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват стабилна, необяснена, статистически значима свръх смъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани ракови заболявания, които получават човешки еритропоетин в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост при проучванията не може да бъде обяснен задоволително с разликите в честотата на тромбоза и свързаните усложнения между пациентите, получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, и тези от контролната група.

Извършен е също така анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 онкологично болни (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без лечение), които са били включени в 53 контролирани клинични проучвания с няколко различни еритропоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава оценка на коефициента на риск 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00, 1,12; 53 проучвания и 13933 пациенти), а при онкологично болните, които получават химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите също така показват и значимо повишен относителен риск за тромбоемболични събития при онкологично болните, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа и имат диабет тип 2, и ниво на хемоглобина  $\leq 11 \text{ g/dl}$ , пациентите са получили или лечение с дарбепоедин алфа за достигане на таргетно ниво на хемоглобина  $13 \text{ g/dl}$ , или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не е постигнало основната цел да демонстрира намаляване на риска от смъртност независимо от причината, сърдечно-съдова заболеваемост или терминална бъбречна недостатъчност. Анализ на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95 % CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92

(1,38, 2,68), конгестивна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация поради миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), терминална бъбречна недостатъчност 1,02 (0,87, 1,18).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Бионаличността на епоетин алфа за подкожно приложение е значително по-ниска от тази на интравенозния лекарствен продукт: приблизително 20 %.

### Елиминиране

#### Интравенозно приложение

Измервания на епоетин алфа след многократно интравенозно приложение показват полуживот от приблизително 4 часа при здрави доброволци и до известна степен по-удължен полуживот при пациенти с бъбречна недостатъчност - около 5 часа. При деца е съобщен полуживот от около 6 часа.

#### Подкожно приложение

След подкожно инжектиране серумното ниво на епоетин алфа е много по-ниско от нивото, достигнато след интравенозно инжектиране. То се повишава бавно и достига пик между 12 и 18 часа след прилагане на дозата. Пикът е винаги значително по-нисък от този достигнат след интравенозно приложение (приблизително 1/20 от стойността).

Не е наблюдавано кумулиране: нивото остава същото, независимо дали се определя 24 часа след първата инжекция или 24 часа след последната инжекция.

Полуживотът при подкожно приложение е трудно да се оцени и се определя на около 24 часа.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

При някои предклинични токсикологични проучвания върху кучета и плъхове, но не и върху маймуни, приложението на епоетин алфа е свързано със субклинична костно-мозъчна фиброза (костно-мозъчната фиброза е познато усложнение при хронична бъбречна недостатъчност при хора и може да бъде свързано с вторичен хиперпаратиреоидизъм или с неизвестни фактори. Честотата на костно-мозъчна фиброза не се е повишила при проучване при пациенти на хемодиализа, които са лекувани с епоетин алфа в продължение на 3 години, в сравнение със съответстваща контролна група пациенти на хемодиализа, които не са лекувани с епоетин алфа).

При проучвания върху животни епоетин алфа показва намаляване на телесното тегло на фетуса, забавяне на процеса на осификация и повишаване на феталната смъртност, когато е прилаган седмично в дози, приблизително 20 пъти над препоръчаната седмична доза при хора. Тези изменения се обясняват като вторични вследствие намаляване на телесното тегло на майките.

Епоетин алфа не показва никакви изменения в бактериална клетъчна култура и в клетъчна култура от бозайници при изследвания за мутагенност и при *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

Не са провеждани дългосрочни изпитвания за канцерогенност. В литературата съществуват противоречиви съобщения относно това, дали еритропоетините могат да имат някаква значителна роля в туморната пролиферация. Тези съобщения се основават на *in vitro* находки от проби от човешки тумор, но не е сигурно дали имат някакво значение в клинична ситуация.



## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат  
Динатриев фосфат дихидрат  
Натриев хлорид  
Глицин  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции  
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)  
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

При амбулаторна употреба пациентът може да извади Vinocrit от хладилника и да го съхранява при температура под 25°C за еднократен период до 3 дни.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,5 ml разтвор в предварително напълнени спринцовки (стъкло тип I), със или без предпазител за иглата, с бутало (гума с тефлоново покритие), запечатани в блистер.

Опаковки от 1, 4 или 6 спринцовки.  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Vinocrit не трябва да се използва и трябва да се изхвърли

- ако течността е оцветена или в нея се виждат плуващи частици.
- ако е нарушена целостта на опаковката.
- ако знаете или подозирате, че случайно е бил замразен или
- ако хладилникът е бил неизправен.

Предварително напълнените спринцовки са готови за употреба (вж. точка 4.2). Предварително напълнената спринцовка не трябва да се разклаца. Върху спринцовките има изпъкнало релефно градуиране с цел да може да се използва част от количеството, ако се наложи. Всеки пръстен от градуирането отговаря на обем от 0,1 ml. Продуктът е само за еднократна употреба. От всяка спринцовка вземайте само по една доза Vinocrit, като изхвърляте нежеланото количество разтвор преди инжектиране.

#### Използване на предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Предпазителят покрива иглата след инжектирането, за да се избегнат наранявания от убождане. Той не влияе на нормалното функциониране на спринцовката. Натискайте буталото бавно и равномерно до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото. Отстранете

спринцовката от пациента, като поддържате натиска върху буталото. Предпазителят ще покрие иглата при отпускането на буталото.

Използване на предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

Приложете дозата според стандартния протокол.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Австрия

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/410/021  
EU/1/07/410/022  
EU/1/07/410/047  
EU/1/07/410/048  
EU/1/07/410/053

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 28 август 2007  
Дата на последно подновяване: 18 юни 2012

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Vinocrit 30 000 IU/0,75 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от разтвора съдържа 40 000 IU епоетин алфа (epoetin alfa)\*, еквивалентни на 336,0 микрограма на ml

1 предварително напълнена спринцовка от 0,75 ml съдържа 30 000 международни единици (IU), еквивалентни на 252,0 микрограма епоетин алфа. \* Произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от овариални клетки на китайски хамстер. За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (инжекция)  
Бистър, безцветен разтвор

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти:

- Лечение на анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при педиатрични и възрастни пациенти на хемодиализа и възрастни пациенти на перитонеална диализа (вж. точка 4.4).
- Лечение на тежка анемия от бъбречен произход, придружавана от клинични симптоми при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа (вж. точка 4.4).

Лечение на анемия и намаляване на необходимостта от трансфузия при възрастни пациенти на химиотерапия със солидни тумори, малигнен лимфом или мултиплен миелом и с риск от трансфузия, преценен въз основа на общото състояние на пациента (напр. сърдечно-съдов статус, анемия, съществуваща преди започване на химиотерапията).

Vinocrit може да се използва за увеличаване на добива на автоложна кръв от пациенти, включени в програмата за депониране на автоложна кръв. Прилагането му за това показание трябва да е преценено по отношение на съобщенията за риск от тромбоемболични събития. Лечението трябва да се прилага само на пациенти с умерена анемия (хемоглобин (Hb) 10-13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), без железен дефицит), ако няма възможност за депониране на кръв или то е недостатъчно, когато планираната голяма елективна операция изисква голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жени или 5 и повече единици за мъже).

Vinocrit може да се използва за намаляване на необходимостта от преливане на алогенна кръв при възрастни пациенти без железен дефицит преди голяма елективна ортопедична операция при наличие на голям риск от хемотрансфузионни усложнения. Употребата трябва да бъде ограничена предимно при пациенти с умерена анемия (Hb 10-13 g/dl или 6,2-8,1 mmol/l), които не са включени в програма за предварително вземане на автоложна кръв и се очаква умерена кръвозагуба от 900 до 1 800 ml.

Винаги трябва да се прилагат правилата на добра медицинска практика за работа с кръв при периперативни условия.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Vinocrit трябва да бъде започнато под наблюдението на лекари с опит в лечението на пациенти с горепосочените показания.

### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност:

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност лекарственият продукт трябва да се приложи интравенозно (вж. точка 4.4).

Симптомите на анемия и последствията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и съпътстващите заболявания; необходимо е лекарят да оцени индивидуалното клинично протичане и състояние на пациента.

Vinocrit трябва да се прилага за повишаване на нивото на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Трябва да се избягва повишаване на нивото на хемоглобина с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се направят съответни корекции на дозата, както е посочено. Поради интериндивидуална вариабилност, могат да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво на хемоглобина. Вариабилността на хемоглобина трябва да се контролира чрез промяна на дозата, като се има предвид таргетния диапазон за нивото на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). При педиатрични пациенти препоръчителният таргетен диапазон за нивото на хемоглобина е между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Трябва да се избягва поддържането на постоянно ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивото на хемоглобина се повишава с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или ако стойностите на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), намалете дозата на епоетин алфа с 25 %. Ако нивото на хемоглобина надхвърли 13 g/dl (8,1 mmol/l), преустановете терапията, докато спадне под 12 g/dl (7,5 mmol/l) и тогава започнете отново лечението с епоетин алфа с доза 25 % по-ниска от предходната доза.

Пациентите трябва да бъдат следени внимателно с цел да се осигури използването на най-ниската одобрена доза епоетин алфа, която осигурява адекватен контрол на анемията и на симптомите на анемия.

Стойностите на желязото трябва да бъдат изследвани преди и по време на лечението и ако е необходимо, да се добави желязо. Други причини за анемия, като дефицит на витамин В<sub>12</sub> или фолиева киселина, трябва да бъдат изключени преди началото на терапията с епоетин алфа. Липсата на повлияване при лечение с епоетин алфа може да се дължи на дефицит на желязо, фолат или витамин В<sub>12</sub>; алуминиева интоксикация; интеркурентни инфекции; възпалителни или травматични епизоди; окултно кървене; хемолиза и костно-мозъчна фиброза от всякакъв произход.

#### *Възрастни пациенти на хемодиализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

##### Коригираща фаза:

50 IU/kg 3 пъти седмично, приложени интравенозно. Когато е необходимо адаптиране на дозата, това трябва да се прави през интервали най-малко от 4 седмици. Всяка стъпка на увеличаване или намаляване на дозата трябва да бъде от 25 IU/kg 3 пъти седмично.

Поддържаща фаза:

Дозировката се адаптира, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l).

Препоръчаната обща седмична доза е между 75 и 300 IU/kg, приложени интравенозно.

Наличните клинични данни показват, че при пациенти с много ниско изходно ниво на хемоглобин (< 6 g/dl или < 3,75 mmol/l) може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти с не толкова тежка анемия в началото (Hb > 8 g/dl или > 5 mmol/l).

*Педиатрични пациенти на хемодиализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

50 IU/kg 3 пъти седмично интравенозно. Когато е необходимо адаптиране на дозата, това трябва да става постепенно със стъпка от 25 IU/kg 3 пъти седмично през интервали най-малко от 4 седмици до постигане на желаната цел.

Поддържаща фаза:

Дозировката се адаптира, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Обикновено деца под 30 kg изискват по-високи поддържащи дози отколкото деца над 30 kg и възрастни.

В клинични проучвания след 6 месечно лечение са наблюдавани следните поддържащи дози:

Тегло (kg)	Доза (IU/kg, 3 пъти седмично)	
	Медиана	Обичайна поддържаща доза
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Наличните клинични данни показват, че при педиатрични пациенти с много ниско изходно ниво на хемоглобин (< 6,8 g/dl или < 4,25 mmol/l) може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти с по-висок изходен хемоглобин (> 6,8 g/dl или > 4,25 mmol/l).

*Възрастни пациенти на перитонеална диализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

Начална доза от 50 IU/kg 2 пъти седмично, приложени интравенозно.

Поддържаща фаза:

Адаптиране на дозировката, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Поддържаща доза между 25 и 50 IU/kg 2 пъти седмично в две инжекции с равни дози.

*Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

Начална доза от 50 IU/kg 3 пъти седмично приложени интравенозно, последвана при необходимост от увеличаване на дозировката с 25 IU/kg (3 пъти седмично), докато се постигне желаната концентрация на хемоглобина (това се извършва постепенно на интервали от поне 4 седмици).

Поддържаща фаза:

Трябва да се направи подходящо адаптиране на дозата, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Удължаването на дозовите интервали може да наложи повишаване на дозата.

Максималната дозировка не трябва да надвишава 150 IU/kg 3 пъти седмично.

Пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия:

Епоетин алфа трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (т.е. концентрация на хемоглобин  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването; необходима е лекарска оценка на клиничния ход на всеки отделен пациент.

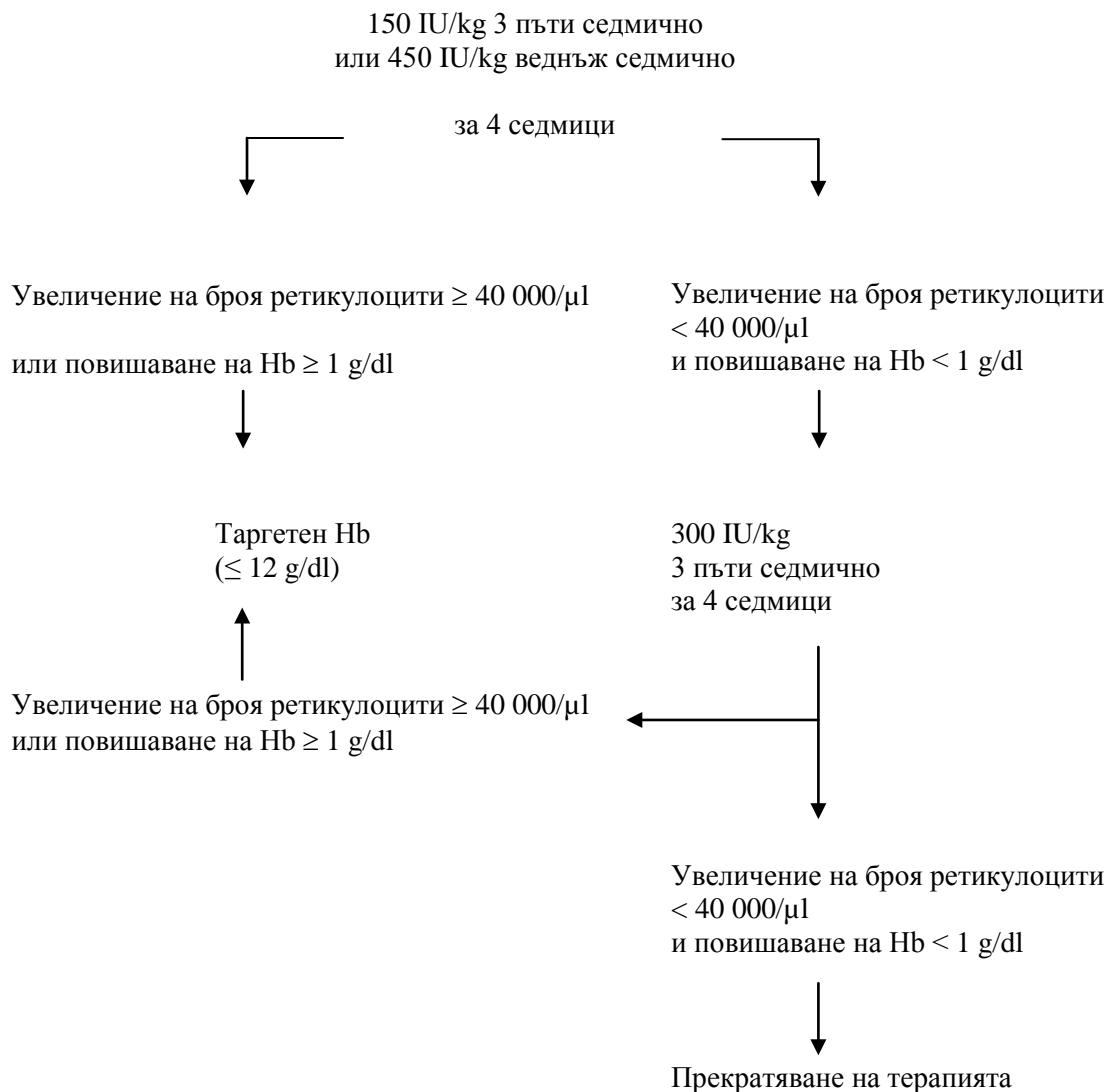
Поради интраиндивидуалната вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетният диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържането на постоянно ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l); препоръките за подходящи дозови корекции при стойности на хемоглобина, които надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l) са описани по-долу.

Лечението с епоетин алфа трябва да се продължи до един месец след приключване на химиотерапията.

Началната доза е 150 IU/kg приложена подкожно 3 пъти седмично. Алтернативно, епоетин алфа може да се прилага подкожно веднъж седмично с начална доза 450 IU/kg.

- Ако след четириседмично лечение хемоглобинът се е повишил поне с 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят на ретикулоцитите се е увеличил  $\geq 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, дозата трябва да остане 150 IU/kg 3 пъти седмично или 450 IU/kg веднъж седмично.
- Ако нивото на хемоглобина се е повишило с  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) и броят на ретикулоцитите се е увеличил  $< 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, дозата трябва да се увеличи до 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако след допълнително четириседмично лечение с 300 IU/kg 3 пъти седмично нивото на хемоглобина се е повишило с  $\geq 1$  g/dl ( $\geq 0,62$  mmol/l) или броят на ретикулоцитите се е увеличил  $\geq 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l, дозата трябва да остане 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако хемоглобинът се е повишил  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) и броят на ретикулоцитите се е увеличил с  $< 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, малко вероятно е да се получи повлияване от терапията с епоетин алфа и лечението трябва да бъде преустановено.

Препоръчаната схема на приложение е представен на следната диаграма:



Пациентите трябва да бъдат следени внимателно с цел да се осигури използването на най-ниската одобрена доза епоетин алфа, която осигурява адекватен контрол на симптомите на анемия.

Адаптиране на дозата с цел поддържане на концентрация на хемоглобина между 10 g/dl-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l):

Ако нивото на хемоглобина се повишава с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или ако стойностите на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), намалете дозата на епоетин алфа с около 25 до 50 %. Ако нивото на хемоглобина надхвърли 13 g/dl (8,1 mmol/l) преустановете терапията, докато спадне под 12 g/dl (7,5 mmol/l) и тогава започнете отново лечението с епоетин алфа с доза 25 % по-ниска от предходната.

Възрастни хирургични пациенти в програма за предварително депониране на автоложна кръв:

Vincrist трябва да се прилага интравенозно.

В периода на депониране на кръвта Vincrist трябва да се прилага след приключване на процедурата по депонирането на кръвта.

Пациентите с умерена анемия (хематокрит 33-39 %), изискващи депониране на ≥ 4 единици кръв, трябва да бъдат лекувани с Vincrist в доза 600 IU/kg телесна маса 2 пъти седмично в продължение на 3 седмици преди операцията. С прилагането на тази схема е било възможно да се изтеглят ≥ 4 единици кръв от 81 % от лекуваните с епоетин алфа пациенти в сравнение с

37 % от лекуваните с плацебо пациенти. Терапията с епоетин алфа е намалила риска за експозиция на хомоложна кръв с 50 % в сравнение с пациенти, които не получават епоетин алфа.

Всички пациенти на лечение с Vinocrit трябва да получават адекватни добавки, съдържащи желязо (напр. 200 mg перорално дневно двувалентно желязо) по време на курса на лечение. Приемът на желязо трябва да започне възможно най-рано, дори няколко седмици преди началото на депонирането на автоложна кръв, за да се достигне задоволителен железен запас преди началото на лечението с Vinocrit.

#### Възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция:

Трябва да се прилага подкожно.

Препоръчваният дозов режим е 600 IU/kg епоетин алфа, ежеседмично за три седмици (дни 21-ви, 14-ти и 7-ми) преди операцията и в деня на операцията (ден 0). Когато се налага да се съкрати времето преди операцията на по-малко от три седмици трябва да се приложат 300 IU/kg дневно епоетин алфа за 10 последователни дни преди операцията, в деня на операцията и 4 дни непосредствено след нея. Ако при провеждане на хематологични изследвания в предоперативния период хемоглобинът достигне ниво от 15 g/dl (9,38 mmol/l) или по-високо, приложението на епоетин алфа трябва да се прекрати и да не се прилагат следващи дози.

Трябва да се потвърди, че при започване на лечението пациентите нямат железен дефицит.

Всички пациенти, лекувани с епоетин алфа трябва да получават достатъчно добавки, съдържащи желязо (напр. 200 mg перорално дневно двувалентно желязо) по време на курса на лечение с епоетин алфа. Ако е възможно, приемът на желязо трябва да започне преди началото на лечението с епоетин алфа, за да се достигне задоволителен железен запас.

#### Начин на приложение

Както при всеки друг инжекционен продукт, проверете разтвора за наличие на видими частици и за промяна в цвета. Vinocrit е стерилен, но е продукт, който не съдържа консерванти и е само за еднократна употреба. Прилагайте необходимото количество.

Да не се прилага чрез интравенозна инфузия или смесен с други лекарствени продукти (моля, вижте точка 6.6 за допълнителна информация).

*Интравенозна инжекция:* за най-малко една до пет минути, в зависимост от общата доза. При пациенти на хемодиализа може да се приложи болус инжекция по време на диализната процедура чрез подходящ венозен вход в диализната линия. По друг начин инжекцията може да бъде приложена в края на диализата чрез канюлиране на фистулата, последвано от прилагане на 10 ml изотоничен физиологичен разтвор за промиване на системата и за осигуряване на пълно навлизане на продукта в кръвообращението.

При пациенти, които реагират на лечението с грипозни симптоми за предпочитане е по-бавно инжектиране.

*Подкожна инжекция:* максималния обем от 1 ml в едно място на инжектиране обикновено не трябва да се надвишава. При по-големи обеми, трябва да се избира повече от едно място на инжектиране.

Инжекциите се прилагат в областта на крайниците или предната коремна стена.

В случаите, когато лекарят прецени, че пациентът или грижещият се за него могат безопасно и ефективно да прилагат Vinocrit подкожно, трябва да се дадат инструкции за точната доза и приложението.

“Инструкции за самоинжектиране на Vinocrit” е поместена в края на листовката.



### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка б.1.
- Пациенти, които развиват придобита (чиста) аплазия на еритроцитите вследствие на лечение с някакъв еритропоетин не трябва да получават Vinocrit или друг еритропоетин (вж. точка 4.4 - Аплазия на еритроцитите).
- Неконтролирана хипертония.
- Хирургични пациенти, които по някаква причина не могат да получат подходяща антитромботична профилактика.
- Всички противопоказания, свързани с програмата за депониране на автоложна кръв, трябва да бъдат отчитани при пациенти, на които се прилага епоетин алфа.

Употребата на епоетин алфа при пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция и не участващи в програма за предварително вземане на автоложна кръв, е противопоказана при пациенти с тежка коронарна, периферна артериална, каротидна или церебро-васкуларна болест, включително пациенти със скорошен миокарден инфаркт или церебро-васкуларен инцидент.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Общи

При всички пациенти, получаващи епоетин алфа, кръвното налягане трябва внимателно да се проследява и контролира, ако е необходимо. Епоетин алфа трябва да се прилага с повишено внимание при наличие на нелекувана, недостатъчно лекувана или лошо контролирана хипертония. Възможно е да се наложи добавяне или подобряване на антихипертензивното лечение. Ако кръвното налягане не може да се контролира, лечението с епоетин алфа трябва да се прекрати.

Епоетин алфа трябва също да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия и хронична чернодробна недостатъчност.

На пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и ракови болни, които се лекуват с епоетин алфа, трябва редовно да се изследва хемоглобинът до постигане на стабилно ниво и периодично след това.

Нивата на хемоглобина трябва да се проследяват внимателно при всички пациенти поради потенциално повишения риск за тромбоемболични инциденти и за фатален изход, ако се лекуват пациенти с нива на хемоглобина над таргетните за дадено показание.

Възможно е умерено доза-зависимо покачване на броя на тромбоцитите в рамките на нормалните граници по време на лечението с епоетин алфа, което намалява по време на курса при продължителна терапия. В допълнение към това има съобщения за тромбоцитемия над нормалните граници. Препоръчва се броят на тромбоцитите да бъде редовно проследяван през първите 8 седмици от лечението.

Всички други причини за анемия (железен дефицит, хемолиза, загуба на кръв, дефицит на витамин В<sub>12</sub> или фолиева киселина) трябва да се вземат предвид и да се лекуват преди започване на терапията с епоетин алфа. В повечето случаи серумното ниво на феритин спада едновременно с повишаване на концентрацията в клетките. За да се осигури оптимално повлияване от лечението с епоетин алфа, трябва да се осигурят достатъчни железни запаси:

- добавки, съдържащи желязо, напр. 200-300 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно перорално (100-200 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно за педиатрични пациенти) се препоръчват при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, чийто ниво на феритин в серума е под 100 ng/ml;

- заместване с перорален прием на желязо 200-300 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно се препоръчва при всички онкологично болни пациенти със сатурация на трансферин под 20 %.

Всички тези допълнителни фактори за анемия трябва също внимателно да се обмислят преди да се предприеме увеличаване на дозата на епоетин алфа при онкологично болни пациенти.

Много рядко е наблюдавано развитие или обостряне на порфирия при пациенти, лекувани с епоетин алфа. Епоетин алфа трябва да се използва внимателно при пациенти с порфирия.

С цел да се подобри възможността за проследяване на стимулиращите еритропоезата средства (erythropoiesis stimulating agents – ESAs) името на приложеното стимулиращо еритропоезата средство трябва ясно да бъде записано (или указано) в картоната на пациента.

Пациентите трябва да преминават от едно ESA на друго под подходящо наблюдение.

#### Придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (ПАЕ)

Има съобщения за антияло-медирана ПАЕ след лечение с подкожно приложение на еритропоетин в продължение на месеци до години основно при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Съобщава се и за случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно се използват и епоетини. Vinocrit не е одобрен за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

При пациенти, развили внезапна липса на ефикасност, определена като намаляване на хемоглобина (1 до 2 g/dl или 0,62 до 1,25 mmol/l месечно) с увеличена нужда от кръвопреливане, трябва да се проследи броят на ретикулоцитите и да се проверят типичните причини за липса на отговор (напр. дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В<sub>12</sub>, алуминиева интоксикация, инфекция или възпаление, загуба на кръв и хемолиза).

При парадоксално спадане на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити се налага незабавно прекратяване на лечението с Vinocrit и провеждане на изследвания за търсене на антиеритропоетин антитела. За диагностиране на ПАЕ също така трябва да се има предвид изследване на костен мозък.

Не трябва да се започва терапия с други ESA поради риска от кръстосана реакция.

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните по отношение на имуногенната активност при подкожно приложение на Vinocrit при пациенти с риск за развитие на антияло-медирана ПАЕ, т.е. пациенти с бъбречна анемия, са недостатъчни. По тази причина при пациенти с бъбречна анемия лекарственият продукт трябва да се прилага интравенозно.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност степента на повишаване на хемоглобина трябва да е приблизително 1 g/dl (0,62 mmol/l) на месец и не трябва да надвишава 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец, с цел да се минимизира рискът за засилване на хипертонията.

#### Концентрация на хемоглобин

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, както се препоръчва в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови събития, включително инсулт, при прилагане на ESA за постигане на ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични проучвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивата, необходими за постигане на контрол върху симптомите на анемията и с цел избягване на трансфузия на кръв.

Някои пациенти с по-удължени дозови интервали (по-големи от веднъж седмично) на епоетин алфа може да не поддържат достатъчни нива на хемоглобина (вж. точка 5.1) и да имат нужда от повишаване на дозата на епоетин алфа. Нивата на хемоглобина трябва да бъдат редовно проследявани.

При пациенти на хемодиализа са се развили шънтови тромбози, особено при тези, които имат склонност към хипотония или чиито артериовенозни фистули имат усложнения (напр. стенози, аневризми и т.н.). При тези пациенти се препоръчва ранно ревизиране на шънта и антитромботичната профилактика чрез прилагане напр. на ацетилсалицилова киселина.

При отделни случаи е наблюдавана хиперкалиемия, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност трябва да се проследяват електролитите в серума. Ако се установят повишени или покачващи се нива на серумния калий, в допълнение към подходящо лечение на хиперкалиемията, трябва да се обмисли прекратяване на приложението на епоетин алфа, докато бъде коригирано серумното ниво на калия.

По време на хемодиализа често се налага увеличаване дозата на хепарина при терапия с епоетин алфа, тъй като се повишава концентрацията в клетките. Ако хепаринизацията не е оптимална е възможно запушване в диализната система.

Въз основа на наличната досега информация, коригирането на анемията с епоетин алфа при възрастни пациенти, които още не са подложени на диализа не увеличава степента на прогресия на бъбречната недостатъчност.

#### Лечение на пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия

Еритропоетините са растежни фактори, които основно стимулират образуването на еритроцити. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува становище, че епоетините могат да стимулират растежа на тумори. При няколко контролирани проучвания епоетините не са довели до повишение на общата преживяемост или до намаление на риска от прогресия на тумора при пациенти с анемия, дължаща се на раково заболяване.

При контролирани клинични проучвания приложението на епоетин алфа и ESA са довели до:

- понижаване на локорегионалния контрол при пациенти с напреднала неоплазма в областта на главата и шията, подложени на лъчелечение, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин по-високо от 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- скъсяване на общата преживяемост и повишаване на смъртността поради прогресия на заболяването към четвъртия месец при пациенти с метастатичен карцином на гърдата, подложени на химиотерапия, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишаване на риска за смърт, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l), при пациенти с активна неоплазма, които не са подложени нито на химио-, нито на лъчетерапия. ESAs не са показани за употреба при тази популация пациенти.

С оглед на изложеното по-горе, при някои клинични ситуации кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение на анемията при пациенти с карцином. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да е базирано на оценка на съотношението полза/риск, в която да участва и самият пациент, като трябва да се отчита конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий; тежестта на анемията; очакваната преживяемост; средата, в която се осъществява лечението на пациента; предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При онкологични пациенти, подложени на химиотерапия, когато се преценява дали лечението с епоетин алфа е подходящо, трябва да се отчита 2- до 3-седмичното закъснение между прилагането на епоетин алфа и появата на стимулираните с еритропоетина еритроцити (пациенти с риск за хемотрансфузия).

Наблюдавана е повишена честота на съдови тромботични събития (СТС) при онкологично болни, които получават стимулиращи еритропоезата средства (вж. точка 4.8). Този риск трябва внимателно да бъде преценен в сравнение с очакваната полза от лечението (с епоетин алфа), особено при раково болни с повишен риск за съдови тромботични събития като напр. затлъстяване и пациенти с анамнеза за СТС в миналото (напр. тромбоза на дълбоките вени или белодробна емболия). Едно изследователско проучване (проучването BEST) при жени с метастатичен рак на гърдата е било планирано с цел да определи дали прилагането на епоетин алфа и след корекция на анемията би могло да доведе до по-добри резултати от лечението. При това проучване честотата на фатални тромбоемболични събития е била по-висока при пациентите, получаващи епоетин алфа в сравнение с пациентите, които са получавали плацебо (вж. точка 5.1).

#### Хирургични пациенти в програма за депониране на автоложна кръв

Трябва да се спазват всички специални предупреждения и предпазни мерки, отнасящи се до програмите за депониране на автоложна кръв и особено тези за рутинно заместване на обем.

#### Пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции

При пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции, причините за анемията трябва се установят и лекуват по възможност преди началото на лечението с епоетин алфа. Тромботичните събития могат да представляват риск за тази популация и тази възможност трябва да се прецени внимателно на фона на очакваната полза от лечението при тази група пациенти.

Пациентите, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции трябва да получават адекватна анти тромботична профилактика, понеже могат да се развият тромботични и съдови събития при хирургични пациенти, особено при тези с подлежащо сърдечно-съдово заболяване. В допълнение към това, трябва да се вземат специални предпазни мерки при пациенти с предразположение за развитие на тромбоза на дълбоките вени (DVT). Допълнително при пациенти с изходен хемоглобин  $> 13 \text{ g/dl}$  ( $8,1 \text{ mmol/l}$ ) не може да се изключи възможността лечението с епоетин алфа да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития. По тази причина той не трябва да се използва при пациенти с изходен хемоглобин  $> 13 \text{ g/dl}$  ( $8,1 \text{ mmol/l}$ ).

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от  $1 \text{ mmol}$  ( $23 \text{ mg}$ ) на предварително напълнена спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Няма данни, показващи, че лечението с епоетин алфа променя метаболизма на други лекарствени продукти.

Има потенциал за взаимодействие с циклоспорин, тъй като той се свързва с еритроцитите. Ако епоетин алфа се прилага едновременно с циклоспорин, нивото в кръвта на циклоспорин трябва да се проследява и дозата на циклоспорин да се коригира при повишение на хематокрита.

Няма данни за взаимодействие между епоетин алфа и гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) или гранулоцит-макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) по отношение на хематологичната диференциация или пролиферация на проби от туморна биопсия *in vitro*.

## Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на епоетин алфа при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Следователно:

- При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност Vinocit трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск за плода.
- Не се препоръчва употребата на епоетин алфа при бременни хирургични пациентки, които участват в програма за депониране на автоложна кръв.

#### Кърмене

Не е известно дали епоетин алфа се екскретира в кърмата.

Епоетин алфа трябва да се използва с повишено внимание при кърмачки. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/прекъсне кърменето или да се продължи/прекъсне терапията с епоетин алфа, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с епоетин алфа за жената.

Не се препоръчва употребата на епоетин алфа при кърмещи хирургични пациентки, които участват в програма за депониране на автоложна кръв.

#### Фертилитет

Липсват данни относно фертилитета.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Vinocit не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

При онкологично болни и при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност най-честата нежелана реакция по време на лечението с епоетин алфа е доза-зависимото повишаване на кръвното налягане или влошаването на съществуващата хипертония. Трябва да се проследява кръвното налягане, особено в началото на лечението (вж. точка 4.4). Други чести нежелани реакции, които са били наблюдавани при клиничните проучвания с епоетин алфа, са тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия, гърчове, диария, гадене, главоболие, грипоподобно заболяване, пирексия, обрив и повръщане. Грипоподобното заболяване, включващо главоболие, артралгия, миалгия и пирексия, може да се прояви особено в началото на лечението. Честотата може да варира в зависимост от показанието (вж. таблицата по-долу).

В проучвания с удължени дозови интервали при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са неподложени на диализа, има съобщения за конгестия на дихателните пътища, включваща случаи на конгестия на горните дихателни пътища, назална конгестия и назофарингит.

Сериозните нежелани лекарствени реакции включват венозна и артериална тромбоза и емболия (вкл. някои с фатален изход), като тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия,

артериална тромбоза (вкл. миокарден инфаркт и миокардна исхемия), тромбоза на ретината и тромбоза на шънтове (вкл. диализната апаратура). Допълнително при клиничните проучвания с епоетин алфа има съобщения за мозъчносъдови инциденти (вкл. мозъчен инсулт и мозъчен кръвоизлив) и транзиторни исхемични атаки.

Има съобщения за аневризми.

Има съобщения за реакции на свръхчувствителност, вкл. случаи на обрив, уртикария, анафилактични реакции и ангионевротичен оток.

Също така по време на лечение с епоетин алфа са се развили хипертонични кризи с енцефалопатия и гърчове, които са наложили незабавна лекарска помощ и интензивно лечение при пациенти, които преди това са били с нормално кръвно налягане. Особено внимание трябва да се обръща на внезапно настъпило остро мигренозно главоболие като възможен предупредителен сигнал.

Има много редки съобщения за антитяло-медирана чиста аплазия на еритроцитите (при < 1/10 000 случая на пациентогодини) след лечение с продължителност месеци до години с еритропоетин алфа (вж. точка 4.4).

Общият профил на безопасността на епоетин алфа е оценен при 142 индивиди с хронична бъбречна недостатъчност и при 765 индивиди с онкологично заболяване, които са участвали в плацебо контролирани, двойно-слепи клинични проучвания по регистър. Нежеланите лекарствени реакции, които са били съобщени при  $\geq 0,2\%$  от лекуваните с епоетин алфа пациенти при тези проучвания, при допълнителни клинични проучвания и при постмаркетинговия опит, са изброени по-долу по системно-органи класове и по честота.

#### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Честотите се дефинират като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до < 1/10); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до < 1/100); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана лекарствена реакция</b>
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	Нечести	Тромбоцитемия (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Еритропоетин антитяло-медирана чиста аплазия на еритроцитите <sup>1</sup> Тромбоцитемия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Нарушения на имунната система</b>	С неизвестна честота	Анафилактична реакция Свръхчувствителност

<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана лекарствена реакция</b>
<b>Нарушения на нервната система</b>	Много чести	Главоболие (онкологично болни)
	Чести	Гърчове (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Главоболие (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Нечести	Инсулт Мозъчен кръвоизлив <sup>2</sup> Гърчове (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Мозъчносъдов инцидент <sup>2</sup> Хипертонична енцефалопатия Транзиторни исхемични атаки
<b>Нарушения на очите</b>	С неизвестна честота	Тромбоза на ретината
<b>Сърдечни нарушения</b>	С неизвестна честота	Миокарден инфаркт
<b>Съдови нарушения</b>	Чести	Тромбоза на дълбоките вени <sup>2</sup> (онкологично болни) Хипертония
	С неизвестна честота	Тромбоза на дълбоките вени <sup>2</sup> (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Артериална тромбоза Хипертонична криза
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	Чести	Белодробна емболия <sup>2</sup> (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Белодробна емболия <sup>2</sup> (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Много чести	Гадене
	Чести	Диария (онкологично болни) Повръщане
	Нечести	Диария (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Чести	Обрив
	С неизвестна честота	Ангионевротичен оток Уртикария
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	Много чести	Артралгия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Чести	Артралгия (онкологично болни)
	Нечести	Миалгия (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Миалгия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Вродени, фамилни и генетични нарушения</b>	С неизвестна честота	Порфирия

Системо-органи класове	Честота	Нежелана лекарствена реакция
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Много чести	Пирексия (онкологично болни) Грипоподобно заболяване (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Чести	Грипоподобно заболяване (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Липса на ефект от веществото Периферни отоци Пирексия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Реакции на мястото на инжектиране
<b>Изследвания</b>	С неизвестна честота	Положителни анти-еритропоетинови антитела <sup>1</sup>
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	Чести	Шънтови тромбози, вкл. диализната апаратура (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)

<sup>1</sup> От клиничните проучания не може да бъде направена оценка за честотата

<sup>2</sup> Включително случаи с фатален изход.

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l) могат да са свързани с повишен риск от сърдечно-съдови инциденти, вкл. смърт (вж. точка 4.4).

При пациенти на хемодиализа са се развили шънтови тромбози, особено при тези, които имат склонност към хипотония или чиито артериовенозни фистули имат усложнения (напр. стенози, аневризми и т.н.) (вж. точка 4.4).

##### Онкологично болни

Съобщава се за повишена честота на тромбоемболичните събития при онкологично болни, на които се прилагат ESA, включително еритропоетин алфа (вж. точка 4.4).

##### Хирургични пациенти

При пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция, с изходно ниво на хемоглобина от 10 до 13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), честотата на тромботичните/васкуларните събития (повечето от които са били тромбоза на дълбоките вени) в общата популация пациенти при клинични изпитвания е била сходна в групите, получаващи различни дози епоетин алфа и групата с плацебо, въпреки че клиничният опит е ограничен.

Освен това, при пациенти с изходно ниво на хемоглобин > 13 g/dl (8,1 mmol/l) не може да се изключи вероятността лечението с епоетин алфа да бъде свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/васкуларни събития.

##### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за



лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## 4.9 Предозиране

Терапевтичните граници на епоетин алфа са много широки. Предозирането на епоетин алфа може да предизвика ефекти, които са продължение на фармакологичните ефекти на хормона. Ако се установи прекомерно високо ниво на хемоглобина или на хематокрита, може да се извърши флеботомия. Трябва да се осигури допълнително поддържащо лечение според нуждите.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антианемични препарати, АТС код: B03XA01

Vinocrit е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

#### Механизъм на действие

Еритропоетинът е гликопротеин, който стимулира образуването на еритроцити от прекурсори, намиращи се в стволовите клетки в качеството си на стимулиращ митозата фактор и диференциращ хормон.

Апаратната молекулна маса на еритропоетина е 32 000 до 40 000 далтона. Протеиновата фракция на молекулата е около 58 % и се състои от 165 аминокиселини. Четирите въглехидратни вериги са свързани с протеина чрез три N-гликозидни връзки и една O-гликозидна връзка. Епоетин алфа, получен чрез генна технология е гликозилиран и идентичен по своя аминокиселинен и въглехидратен състав с ендогенния човешки еритропоетин, изолиран от урината на пациенти с анемия.

Vinocrit има най-високата възможна чистота според съвременните възможности. По-точно не се установяват остатъци от клетъчната линия, използвана за производството му, при концентрации на активната съставка, които се прилагат при хора.

#### Фармакодинамични ефекти

Биологичната ефикасност на епоетин алфа е доказана при различни животински модели *in vivo* (нормални плъхове и плъхове с анемия, полицитемични мишки). След прилагане на епоетин алфа, се увеличават броят на еритроцитите, стойностите на Hb и броят на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на <sup>59</sup>Fe.

При *in vitro* изследване (клетъчна култура от далак на мишка) след инкубиране с епоетин алфа, се наблюдава повишаване на <sup>3</sup>H-тимидиновата инкорпорация в еритроидни ядра на клетките от далак.

#### Клинична ефикасност и безопасност

С помощта на клетъчни култури от човешки костно-мозъчни клетки може да се докаже, че епоетин алфа стимулира еритропоезата специфично и не повлиява левкопоезата. Не е установено цитотоксично действие на епоетин алфа върху костно-мозъчните клетки.

721 онкологични пациенти на не-платинова химиотерапия са били включени в три плацебо контролирани проучвания, като 389 пациенти са с хематологични малигнени процеси (221 с мултиплен миелом, 144 с нехочкинов лимфом и 24 с други хематологични малигнени процеси)

и 332 пациенти със солидни тумори (172 на гърдата, 64 гинекологични, 23 на белия дроб, 22 на простатната жлеза, 21 стомашно-чревни и 30 с други видове тумори). В две големи отворени клинични проучвания са били включени 2 697 онкологично болни пациенти на не-платинова химиотерапия, от които 1 895 със солидни тумори (683 на гърдата, 260 на белия дроб, 174 гинекологични, 300 стомашно-чревни и 478 с други видове тумори) и 802 пациенти с хематологични малигнени процеси.

В проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, проведено при 375 пациенти с анемия с различни немиелоидни малигнени процеси, получаващи не-платинова химиотерапия е наблюдавано значимо намаление на свързаните с анемията последствия (напр. умора, намалена енергия и намалена активност), измерени чрез следните инструменти и скали: Функционална оценка на лечението на анемията при онкологично болни пациенти (Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An)) обща скала, FACT-An скала за уморяемост и Онкологична линейна аналогова скала (Cancer Linear Analogue Scale (CLAS)). Две други по-малки, рандомизирани, плацебо контролирани проучвания не успяват да покажат значимо подобряване на параметрите за качеството на живот, съответно, по EORTC-QLQ-C30 скалата или CLAS скалата.

Еритропоетинът е растежен фактор, който основно стимулира образуването на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани при пет големи контролирани проучвания, обхващащи общо 2 833 пациенти, от които четири са двойно-слепи плацебо контролирани и едно – отворено проучване. В проучванията са включени или пациенти, лекувани с химиотерапия (две проучвания), или са използвани популации пациенти, при които не са показани стимулиращи еритропоеза средства: анемия при пациенти с ракови заболявания, които не са на лечение с химиотерапия и пациенти с неоплазми в областта на главата и шията, подложени на лъчелечение. Таргетното ниво на хемоглобина при две от проучванията е  $> 13 \text{ g/dl}$  ( $8,1 \text{ mmol/l}$ ); при останалите три проучвания -  $12-14 \text{ g/dl}$  ( $7,5-8,7 \text{ mmol/l}$ ). При отвореното проучване не е установена разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролите. При четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват стабилна, необяснена, статистически значима свръх смъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани ракови заболявания, които получават човешки еритропоетин в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост при проучванията не може да бъде обяснен задоволително с разликите в честотата на тромбоза и свързаните усложнения между пациентите, получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, и тези от контролната група.

Извършен е също така анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 онкологично болни (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без лечение), които са били включени в 53 контролирани клинични проучвания с няколко различни еритропоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава оценка на коефициента на риск 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00, 1,12; 53 проучвания и 13933 пациенти), а при онкологично болните, които получават химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите също така показват и значимо повишен относителен риск за тромбоемболични събития при онкологично болните, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа и имат диабет тип 2, и ниво на хемоглобина  $\leq 11 \text{ g/dl}$ , пациентите са получили или лечение с дарбепоедин алфа за достигане на таргетно ниво на хемоглобина  $13 \text{ g/dl}$ , или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не е постигнало основната цел да демонстрира намаляване на риска от смъртност независимо от причината, сърдечно-съдова заболяемост или терминална бъбречна недостатъчност. Анализ на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95 % CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92

(1,38, 2,68), конгестивна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация поради миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), терминална бъбречна недостатъчност 1,02 (0,87, 1,18).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Бионаличността на епоетин алфа за подкожно приложение е значително по-ниска от тази на интравенозния лекарствен продукт: приблизително 20 %.

### Елиминиране

#### Интравенозно приложение

Измервания на епоетин алфа след многократно интравенозно приложение показват полуживот от приблизително 4 часа при здрави доброволци и до известна степен по-удължен полуживот при пациенти с бъбречна недостатъчност - около 5 часа. При деца е съобщен полуживот от около 6 часа.

#### Подкожно приложение

След подкожно инжектиране серумното ниво на епоетин алфа е много по-ниско от нивото, достигнато след интравенозно инжектиране. То се повишава бавно и достига пик между 12 и 18 часа след прилагане на дозата. Пикът е винаги значително по-нисък от този достигнат след интравенозно приложение (приблизително 1/20 от стойността).

Не е наблюдавано кумулиране: нивото остава същото, независимо дали се определя 24 часа след първата инжекция или 24 часа след последната инжекция.

Полуживотът при подкожно приложение е трудно да се оцени и се определя на около 24 часа.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

При някои предклинични токсикологични проучвания върху кучета и плъхове, но не и върху маймуни, приложението на епоетин алфа е свързано със субклинична костно-мозъчна фиброза (костно-мозъчната фиброза е познато усложнение при хронична бъбречна недостатъчност при хора и може да бъде свързано с вторичен хиперпаратиреоидизъм или с неизвестни фактори. Честотата на костно-мозъчна фиброза не се е повишила при проучване при пациенти на хемодиализа, които са лекувани с епоетин алфа в продължение на 3 години, в сравнение със съответстваща контролна група пациенти на хемодиализа, които не са лекувани с епоетин алфа).

При проучвания върху животни епоетин алфа показва намаляване на телесното тегло на фетуса, забавяне на процеса на осификация и повишаване на феталната смъртност, когато е прилаган седмично в дози, приблизително 20 пъти над препоръчаната седмична доза при хора. Тези изменения се обясняват като вторични вследствие намаляване на телесното тегло на майките.

Епоетин алфа не показва никакви изменения в бактериална клетъчна култура и в клетъчна култура от бозайници при изследвания за мутагенност и при *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

Не са провеждани дългосрочни изпитвания за канцерогенност. В литературата съществуват противоречиви съобщения относно това, дали еритропоетините могат да имат някаква значителна роля в туморната пролиферация. Тези съобщения се основават на *in vitro* находки от проби от човешки тумор, но не е сигурно дали имат някакво значение в клинична ситуация.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат  
Динатриев фосфат дихидрат  
Натриев хлорид  
Глицин  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции  
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)  
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

При амбулаторна употреба пациентът може да извади Vinocrit от хладилника и да го съхранява при температура под 25°C за еднократен период до 3 дни.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

0,75 ml разтвор в предварително напълнени спринцовки (стъкло тип I), със или без предпазител за иглата, с бутало (гума с тефлоново покритие), запечатани в блистер.

Опаковки от 1, 4 или 6 спринцовки.  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Vinocrit не трябва да се използва и трябва да се изхвърли

- ако течността е оцветена или в нея се виждат плуващи частици.
- ако е нарушена целостта на опаковката.
- ако знаете или подозирате, че случайно е бил замразен или
- ако хладилникът е бил неизправен.

Предварително напълнените спринцовки са готови за употреба (вж. точка 4.2). Предварително напълнената спринцовка не трябва да се разклаца. Върху спринцовките има изпъкнало релефно градуиране с цел да може да се използва част от количеството, ако се наложи. Всеки пръстен от градуирането отговаря на обем от 0,1 ml. Продуктът е само за еднократна употреба. От всяка спринцовка вземайте само по една доза Vinocrit, като изхвърляте нежеланото количество разтвор преди инжектиране.

#### Използване на предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Предпазителят покрива иглата след инжектирането, за да се избегнат наранявания от убождане. Той не влияе на нормалното функциониране на спринцовката. Натискайте буталото бавно и равномерно до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото. Отстранете

спринцовката от пациента, като поддържате натиска върху буталото. Предпазителят ще покрие иглата при отпускането на буталото.

Използване на предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

Приложете дозата според стандартния протокол.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Австрия

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/410/023  
EU/1/07/410/024  
EU/1/07/410/049  
EU/1/07/410/050  
EU/1/07/410/054

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 28 август 2007  
Дата на последно подновяване: 18 юни 2012

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Bincrit 40 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от разтвора съдържа 40 000 IU епоетин алфа (epoetin alfa)\*, еквивалентни на 336,0 микрограма на ml

1 предварително напълнена спринцовка от 1 ml съдържа 40 000 международни единици (IU), еквивалентни на 336,0 микрограма епоетин алфа. \* Произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от овариални клетки на китайски хамстер.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка (инжекция)

Бистър, безцветен разтвор

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (ХБН) при възрастни и педиатрични пациенти:

- Лечение на анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при педиатрични и възрастни пациенти на хемодиализа и възрастни пациенти на перитонеална диализа (вж. точка 4.4).
- Лечение на тежка анемия от бъбречен произход, придружавана от клинични симптоми при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа (вж. точка 4.4).

Лечение на анемия и намаляване на необходимостта от трансфузия при възрастни пациенти на химиотерапия със солидни тумори, малигнен лимфом или мултиплен миелом и с риск от трансфузия, преценен въз основа на общото състояние на пациента (напр. сърдечно-съдов статус, анемия, съществуваща преди започване на химиотерапията).

Bincrit може да се използва за увеличаване на добива на автоложна кръв от пациенти, включени в програмата за депониране на автоложна кръв. Прилагането му за това показание трябва да е преценено по отношение на съобщенията за риск от тромбоемболични събития. Лечението трябва да се прилага само на пациенти с умерена анемия (хемоглобин (Hb) 10-13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), без железен дефицит), ако няма възможност за депониране на кръв или то е недостатъчно, когато планираната голяма елективна операция изисква голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жени или 5 и повече единици за мъже).

Bincrit може да се използва за намаляване на необходимостта от преливане на алогенна кръв при възрастни пациенти без железен дефицит преди голяма елективна ортопедична операция при наличие на голям риск от хемотрансфузионни усложнения. Употребата трябва да бъде ограничена предимно при пациенти с умерена анемия (Hb 10-13 g/dl или 6,2-8,1 mmol/l), които не са включени в програма за предварително вземане на автоложна кръв и се очаква умерена кръвозагуба от 900 до 1 800 ml.

Винаги трябва да се прилагат правилата на добра медицинска практика за работа с кръв при периперативни условия.

## 4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Vinocrit трябва да бъде започнато под наблюдението на лекари с опит в лечението на пациенти с горепосочените показания.

### Дозировка

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност:

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност лекарственият продукт трябва да се приложи интравенозно (вж. точка 4.4).

Симптомите на анемия и последствията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и съпътстващите заболявания; необходимо е лекарят да оцени индивидуалното клинично протичане и състояние на пациента.

Vinocrit трябва да се прилага за повишаване на нивото на хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Трябва да се избягва повишаване на нивото на хемоглобина с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се направят съответни корекции на дозата, както е посочено. Поради интериндивидуална вариабилност, могат да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво на хемоглобина. Вариабилността на хемоглобина трябва да се контролира чрез промяна на дозата, като се има предвид таргетния диапазон за нивото на хемоглобина от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). При педиатрични пациенти препоръчителният таргетен диапазон за нивото на хемоглобина е между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Трябва да се избягва поддържането на постоянно ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Ако нивото на хемоглобина се повишава с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или ако стойностите на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), намалете дозата на епоетин алфа с 25 %. Ако нивото на хемоглобина надхвърли 13 g/dl (8,1 mmol/l), преустановете терапията, докато спадне под 12 g/dl (7,5 mmol/l) и тогава започнете отново лечението с епоетин алфа с доза 25 % по-ниска от предходната доза.

Пациентите трябва да бъдат следени внимателно с цел да се осигури използването на най-ниската одобрена доза епоетин алфа, която осигурява адекватен контрол на анемията и на симптомите на анемия.

Стойностите на желязото трябва да бъдат изследвани преди и по време на лечението и ако е необходимо, да се добави желязо. Други причини за анемия, като дефицит на витамин В<sub>12</sub> или фолиева киселина, трябва да бъдат изключени преди началото на терапията с епоетин алфа. Липсата на повлияване при лечение с епоетин алфа може да се дължи на дефицит на желязо, фолат или витамин В<sub>12</sub>; алуминиева интоксикация; интеркурентни инфекции; възпалителни или травматични епизоди; окултно кървене; хемолиза и костно-мозъчна фиброза от всякакъв произход.

#### *Възрастни пациенти на хемодиализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

#### Коригираща фаза:

50 IU/kg 3 пъти седмично, приложени интравенозно. Когато е необходимо адаптиране на дозата, това трябва да се прави през интервали най-малко от 4 седмици. Всяка стъпка на увеличаване или намаляване на дозата трябва да бъде от 25 IU/kg 3 пъти седмично.

Поддържаща фаза:

Дозировката се адаптира, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l).

Препоръчаната обща седмична доза е между 75 и 300 IU/kg, приложени интравенозно.

Наличните клинични данни показват, че при пациенти с много ниско изходно ниво на хемоглобин (< 6 g/dl или < 3,75 mmol/l) може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти с не толкова тежка анемия в началото (Hb > 8 g/dl или > 5 mmol/l).

*Педиатрични пациенти на хемодиализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

50 IU/kg 3 пъти седмично интравенозно. Когато е необходимо адаптиране на дозата, това трябва да става постепенно със стъпка от 25 IU/kg 3 пъти седмично през интервали най-малко от 4 седмици до постигане на желаната цел.

Поддържаща фаза:

Дозировката се адаптира, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 9,5 и 11 g/dl (5,9-6,8 mmol/l).

Обикновено деца под 30 kg изискват по-високи поддържащи дози отколкото деца над 30 kg и възрастни.

В клинични проучвания след 6 месечно лечение са наблюдавани следните поддържащи дози:

Тегло (kg)	Доза (IU/kg, 3 пъти седмично)	
	Медиана	Обичайна поддържаща доза
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Наличните клинични данни показват, че при педиатрични пациенти с много ниско изходно ниво на хемоглобин (< 6,8 g/dl или < 4,25 mmol/l) може да са необходими по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти с по-висок изходен хемоглобин (> 6,8 g/dl или > 4,25 mmol/l).

*Възрастни пациенти на перитонеална диализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

Начална доза от 50 IU/kg 2 пъти седмично, приложени интравенозно.

Поддържаща фаза:

Адаптиране на дозировката, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Поддържаща доза между 25 и 50 IU/kg 2 пъти седмично в две инжекции с равни дози.

*Възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които още не са подложени на диализа:*

Лечението се разделя на два етапа:

Коригираща фаза:

Начална доза от 50 IU/kg 3 пъти седмично приложени интравенозно, последвана при необходимост от увеличаване на дозировката с 25 IU/kg (3 пъти седмично), докато се постигне желаната концентрация на хемоглобина (това се извършва постепенно на интервали от поне 4 седмици).



Поддържаща фаза:

Трябва да се направи подходящо адаптиране на дозата, за да се поддържа нивото на хемоглобина в желаните граници: между 10 и 12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l). Удължаването на дозовите интервали може да наложи повишаване на дозата.

Максималната дозировка не трябва да надвишава 150 IU/kg 3 пъти седмично.

Пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия:

Епоетин алфа трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (т.е. концентрация на хемоглобин  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последствията на анемията могат да варират в зависимост от възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването; необходима е лекарска оценка на клиничния ход на всеки отделен пациент.

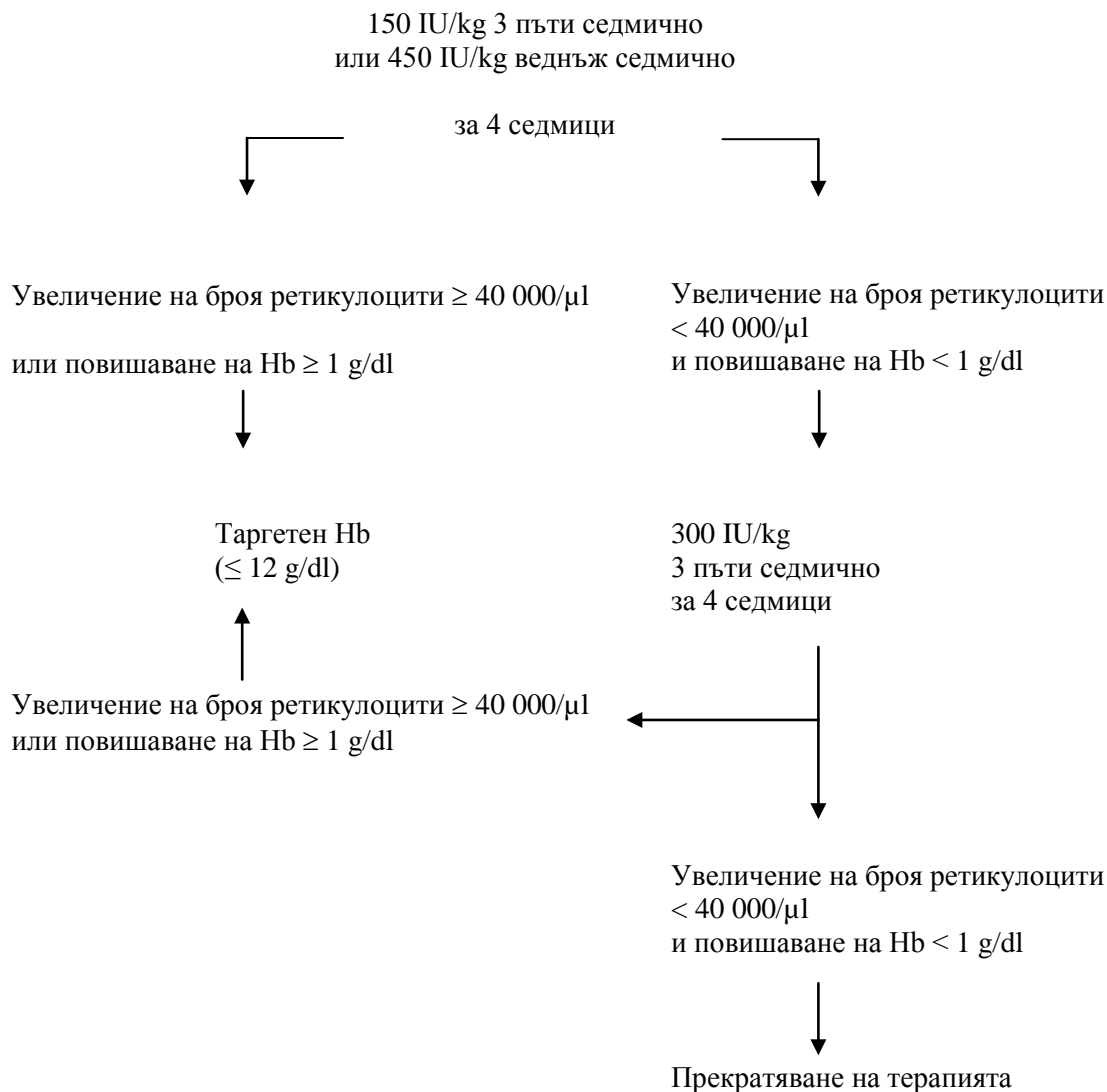
Поради интраиндивидуалната вариабилност е възможно понякога да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина за даден пациент над или под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като таргетният диапазон за стойностите на хемоглобина е 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържането на постоянно ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l); препоръките за подходящи дозови корекции при стойности на хемоглобина, които надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l) са описани по-долу.

Лечението с епоетин алфа трябва да се продължи до един месец след приключване на химиотерапията.

Началната доза е 150 IU/kg приложена подкожно 3 пъти седмично. Алтернативно, епоетин алфа може да се прилага подкожно веднъж седмично с начална доза 450 IU/kg.

- Ако след четириседмично лечение хемоглобинът се е повишил поне с 1 g/dl (0,62 mmol/l) или броят на ретикулоцитите се е увеличил  $\geq 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, дозата трябва да остане 150 IU/kg 3 пъти седмично или 450 IU/kg веднъж седмично.
- Ако нивото на хемоглобина се е повишило с  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) и броят на ретикулоцитите се е увеличил  $< 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, дозата трябва да се увеличи до 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако след допълнително четириседмично лечение с 300 IU/kg 3 пъти седмично нивото на хемоглобина се е повишило с  $\geq 1$  g/dl ( $\geq 0,62$  mmol/l) или броят на ретикулоцитите се е увеличил  $\geq 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l, дозата трябва да остане 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако хемоглобинът се е повишил  $< 1$  g/dl ( $< 0,62$  mmol/l) и броят на ретикулоцитите се е увеличил с  $< 40\ 000$  клетки/ $\mu$ l над изходното ниво, малко вероятно е да се получи повлияване от терапията с епоетин алфа и лечението трябва да бъде преустановено.

Препоръчаната схема на приложение е представен на следната диаграма:



Пациентите трябва да бъдат следени внимателно с цел да се осигури използването на най-ниската одобрена доза епоетин алфа, която осигурява адекватен контрол на симптомите на анемия.

Адаптиране на дозата с цел поддържане на концентрация на хемоглобина между 10 g/dl-12 g/dl (6,2-7,5 mmol/l):

Ако нивото на хемоглобина се повишава с повече от 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец или ако стойностите на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), намалете дозата на епоетин алфа с около 25 до 50 %. Ако нивото на хемоглобина надхвърли 13 g/dl (8,1 mmol/l) преустановете терапията, докато спадне под 12 g/dl (7,5 mmol/l) и тогава започнете отново лечението с епоетин алфа с доза 25 % по-ниска от предходната.

Възрастни хирургични пациенти в програма за предварително депониране на автоложна кръв:

Vincrist трябва да се прилага интравенозно.

В периода на депониране на кръвта Vincrist трябва да се прилага след приключване на процедурата по депонирането на кръвта.

Пациентите с умерена анемия (хематокрит 33-39 %), изискващи депониране на ≥ 4 единици кръв, трябва да бъдат лекувани с Vincrist в доза 600 IU/kg телесна маса 2 пъти седмично в продължение на 3 седмици преди операцията. С прилагането на тази схема е било възможно да се изтеглят ≥ 4 единици кръв от 81 % от лекуваните с епоетин алфа пациенти в сравнение с

37 % от лекуваните с плацебо пациенти. Терапията с епоетин алфа е намалила риска за експозиция на хомоложна кръв с 50 % в сравнение с пациенти, които не получават епоетин алфа.

Всички пациенти на лечение с Vinocrit трябва да получават адекватни добавки, съдържащи желязо (напр. 200 mg перорално дневно двувалентно желязо) по време на курса на лечение. Приемът на желязо трябва да започне възможно най-рано, дори няколко седмици преди началото на депонирането на автоложна кръв, за да се достигне задоволителен железен запас преди началото на лечението с Vinocrit.

#### Възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция:

Трябва да се прилага подкожно.

Препоръчваният дозов режим е 600 IU/kg епоетин алфа, ежеседмично за три седмици (дни 21-ви, 14-ти и 7-ми) преди операцията и в деня на операцията (ден 0). Когато се налага да се съкрати времето преди операцията на по-малко от три седмици трябва да се приложат 300 IU/kg дневно епоетин алфа за 10 последователни дни преди операцията, в деня на операцията и 4 дни непосредствено след нея. Ако при провеждане на хематологични изследвания в предоперативния период хемоглобинът достигне ниво от 15 g/dl (9,38 mmol/l) или по-високо, приложението на епоетин алфа трябва да се прекрати и да не се прилагат следващи дози.

Трябва да се потвърди, че при започване на лечението пациентите нямат железен дефицит.

Всички пациенти, лекувани с епоетин алфа трябва да получават достатъчно добавки, съдържащи желязо (напр. 200 mg перорално дневно двувалентно желязо) по време на курса на лечение с епоетин алфа. Ако е възможно, приемът на желязо трябва да започне преди началото на лечението с епоетин алфа, за да се достигне задоволителен железен запас.

#### Начин на приложение

Както при всеки друг инжекционен продукт, проверете разтвора за наличие на видими частици и за промяна в цвета. Vinocrit е стерилен, но е продукт, който не съдържа консерванти и е само за еднократна употреба. Прилагайте необходимото количество.

Да не се прилага чрез интравенозна инфузия или смесен с други лекарствени продукти (моля, вижте точка 6.6 за допълнителна информация).

*Интравенозна инжекция:* за най-малко една до пет минути, в зависимост от общата доза. При пациенти на хемодиализа може да се приложи болус инжекция по време на диализната процедура чрез подходящ венозен вход в диализната линия. По друг начин инжекцията може да бъде приложена в края на диализата чрез канюлиране на фистулата, последвано от прилагане на 10 ml изотоничен физиологичен разтвор за промиване на системата и за осигуряване на пълно навлизане на продукта в кръвообращението.

При пациенти, които реагират на лечението с грипиподобни симптоми за предпочитане е по-бавно инжектиране.

*Подкожна инжекция:* максималния обем от 1 ml в едно място на инжектиране обикновено не трябва да се надвишава. При по-големи обеми, трябва да се избира повече от едно място на инжектиране.

Инжекциите се прилагат в областта на крайниците или предната коремна стена.

В случаите, когато лекарят прецени, че пациентът или грижещият се за него могат безопасно и ефективно да прилагат Vinocrit подкожно, трябва да се дадат инструкции за точната доза и приложението.

“Инструкции за самоинжектиране на Vinocrit” е поместена в края на листовката.

### 4.3 Противопоказания

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някои от помощните вещества, изброени в точка б.1.
- Пациенти, които развиват придобита (чиста) аплазия на еритроцитите вследствие на лечение с някакъв еритропоетин не трябва да получават Vinocrit или друг еритропоетин (вж. точка 4.4 - Аплазия на еритроцитите).
- Неконтролирана хипертония.
- Хирургични пациенти, които по някаква причина не могат да получат подходяща антитромботична профилактика.
- Всички противопоказания, свързани с програмата за депониране на автоложна кръв, трябва да бъдат отчитани при пациенти, на които се прилага епоетин алфа.

Употребата на епоетин алфа при пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция и не участващи в програма за предварително вземане на автоложна кръв, е противопоказана при пациенти с тежка коронарна, периферна артериална, каротидна или церебро-васкуларна болест, включително пациенти със скорошен миокарден инфаркт или церебро-васкуларен инцидент.

### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

#### Общи

При всички пациенти, получаващи епоетин алфа, кръвното налягане трябва внимателно да се проследява и контролира, ако е необходимо. Епоетин алфа трябва да се прилага с повишено внимание при наличие на нелекувана, недостатъчно лекувана или лошо контролирана хипертония. Възможно е да се наложи добавяне или подобряване на антихипертензивното лечение. Ако кръвното налягане не може да се контролира, лечението с епоетин алфа трябва да се прекрати.

Епоетин алфа трябва също да се прилага с повишено внимание при пациенти с епилепсия и хронична чернодробна недостатъчност.

На пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и ракови болни, които се лекуват с епоетин алфа, трябва редовно да се изследва хемоглобинът до постигане на стабилно ниво и периодично след това.

Нивата на хемоглобина трябва да се проследяват внимателно при всички пациенти поради потенциално повишения риск за тромбоемболични инциденти и за фатален изход, ако се лекуват пациенти с нива на хемоглобина над таргетните за дадено показание.

Възможно е умерено доза-зависимо покачване на броя на тромбоцитите в рамките на нормалните граници по време на лечението с епоетин алфа, което намалява по време на курса при продължителна терапия. В допълнение към това има съобщения за тромбоцитемия над нормалните граници. Препоръчва се броят на тромбоцитите да бъде редовно проследяван през първите 8 седмици от лечението.

Всички други причини за анемия (железен дефицит, хемолиза, загуба на кръв, дефицит на витамин В<sub>12</sub> или фолиева киселина) трябва да се вземат предвид и да се лекуват преди започване на терапията с епоетин алфа. В повечето случаи серумното ниво на феритин спада едновременно с повишаване на концентрацията в клетките. За да се осигури оптимално повлияване от лечението с епоетин алфа, трябва да се осигурят достатъчни железни запаси:

- добавки, съдържащи желязо, напр. 200-300 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно перорално (100-200 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно за педиатрични пациенти) се препоръчват при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, чийто ниво на феритин в серума е под 100 ng/ml;

- заместване с перорален прием на желязо 200-300 mg Fe<sup>2+</sup>/дневно се препоръчва при всички онкологично болни пациенти със сатурация на трансферин под 20 %.

Всички тези допълнителни фактори за анемия трябва също внимателно да се обмислят преди да се предприеме увеличаване на дозата на епоетин алфа при онкологично болни пациенти.

Много рядко е наблюдавано развитие или обостряне на порфирия при пациенти, лекувани с епоетин алфа. Епоетин алфа трябва да се използва внимателно при пациенти с порфирия.

С цел да се подобри възможността за проследяване на стимулиращите еритропоезата средства (erythropoiesis stimulating agents – ESAs) името на приложеното стимулиращо еритропоезата средство трябва ясно да бъде записано (или указано) в картоната на пациента.

Пациентите трябва да преминават от едно ESA на друго под подходящо наблюдение.

#### Придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (ПАЕ)

Има съобщения за антияло-медирана ПАЕ след лечение с подкожно приложение на еритропоетин в продължение на месеци до години основно при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. Съобщава се и за случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, когато едновременно се използват и епоетини. Vinocrit не е одобрен за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

При пациенти, развили внезапна липса на ефикасност, определена като намаляване на хемоглобина (1 до 2 g/dl или 0,62 до 1,25 mmol/l месечно) с увеличена нужда от кръвопреливане, трябва да се проследи броят на ретикулоцитите и да се проверят типичните причини за липса на отговор (напр. дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В<sub>12</sub>, алуминиева интоксикация, инфекция или възпаление, загуба на кръв и хемолиза).

При парадоксално спадане на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити се налага незабавно прекратяване на лечението с Vinocrit и провеждане на изследвания за търсене на антиеритропоетин антитела. За диагностиране на ПАЕ също така трябва да се има предвид изследване на костен мозък.

Не трябва да се започва терапия с други ESA поради риска от кръстосана реакция.

#### Лечение на симптоматична анемия при възрастни и педиатрични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Данните по отношение на имуногенната активност при подкожно приложение на Vinocrit при пациенти с риск за развитие на антияло-медирана ПАЕ, т.е. пациенти с бъбречна анемия, са недостатъчни. По тази причина при пациенти с бъбречна анемия лекарственият продукт трябва да се прилага интравенозно.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност степента на повишаване на хемоглобина трябва да е приблизително 1 g/dl (0,62 mmol/l) на месец и не трябва да надвишава 2 g/dl (1,25 mmol/l) на месец, с цел да се минимизира рискът за засилване на хипертонията.

#### Концентрация на хемоглобин

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, поддържаната концентрация на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, както се препоръчва в точка 4.2. При клинични проучвания е наблюдаван повишен риск от смърт, сериозни сърдечно-съдови или мозъчно-съдови събития, включително инсулт, при прилагане на ESA за постигане на ниво на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролирани клинични проучвания не са показали значима полза от прилагането на епоетини, когато концентрацията на хемоглобина е повишена над нивата, необходими за постигане на контрол върху симптомите на анемията и с цел избягване на трансфузия на кръв.

Някои пациенти с по-удължени дозови интервали (по-големи от веднъж седмично) на епоетин алфа може да не поддържат достатъчни нива на хемоглобина (вж. точка 5.1) и да имат нужда от повишаване на дозата на епоетин алфа. Нивата на хемоглобина трябва да бъдат редовно проследявани.

При пациенти на хемодиализа са се развили шънтови тромбози, особено при тези, които имат склонност към хипотония или чиито артериовенозни фистули имат усложнения (напр. стенози, аневризми и т.н.). При тези пациенти се препоръчва ранно ревизиране на шънта и антитромботичната профилактика чрез прилагане напр. на ацетилсалицилова киселина.

При отделни случаи е наблюдавана хиперкалиемия, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка. При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност трябва да се проследяват електролитите в серума. Ако се установят повишени или покачващи се нива на серумния калий, в допълнение към подходящо лечение на хиперкалиемията, трябва да се обмисли прекратяване на приложението на епоетин алфа, докато бъде коригирано серумното ниво на калия.

По време на хемодиализа често се налага увеличаване дозата на хепарина при терапия с епоетин алфа, тъй като се повишава концентрацията в клетките. Ако хепаринизацията не е оптимална е възможно запушване в диализната система.

Въз основа на наличната досега информация, коригирането на анемията с епоетин алфа при възрастни пациенти, които още не са подложени на диализа не увеличава степента на прогресия на бъбречната недостатъчност.

#### Лечение на пациенти с анемия, индуцирана от химиотерапия

Еритропоетините са растежни фактори, които основно стимулират образуването на еритроцити. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува становище, че епоетините могат да стимулират растежа на тумори. При няколко контролирани проучвания епоетините не са довели до повишение на общата преживяемост или до намаление на риска от прогресия на тумора при пациенти с анемия, дължаща се на раково заболяване.

При контролирани клинични проучвания приложението на епоетин алфа и ESA са довели до:

- понижаване на локорегионалния контрол при пациенти с напреднала неоплазма в областта на главата и шията, подложени на лъчелечение, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин по-високо от 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- скъсяване на общата преживяемост и повишаване на смъртността поради прогресия на заболяването към четвъртия месец при пациенти с метастатичен карцином на гърдата, подложени на химиотерапия, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишаване на риска за смърт, при прилагане с цел постигане на таргетно ниво на хемоглобин 12 g/dl (7,5 mmol/l), при пациенти с активна неоплазма, които не са подложени нито на химио-, нито на лъчетерапия. ESAs не са показани за употреба при тази популация пациенти.

С оглед на изложеното по-горе, при някои клинични ситуации кръвопреливането трябва да бъде предпочитан метод на лечение на анемията при пациенти с карцином. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да е базирано на оценка на съотношението полза/риск, в която да участва и самият пациент, като трябва да се отчита конкретният клиничен контекст. Факторите, които трябва да се имат предвид при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий; тежестта на анемията; очакваната преживяемост; средата, в която се осъществява лечението на пациента; предпочитанията на пациента (вж. точка 5.1).

При онкологични пациенти, подложени на химиотерапия, когато се преценява дали лечението с епоетин алфа е подходящо, трябва да се отчита 2- до 3-седмичното закъснение между прилагането на епоетин алфа и появата на стимулираните с еритропоетина еритроцити (пациенти с риск за хемотрансфузия).

Наблюдавана е повишена честота на съдови тромботични събития (СТС) при онкологично болни, които получават стимулиращи еритропоезата средства (вж. точка 4.8). Този риск трябва внимателно да бъде преценен в сравнение с очакваната полза от лечението (с епоетин алфа), особено при раково болни с повишен риск за съдови тромботични събития като напр. затлъстяване и пациенти с анамнеза за СТС в миналото (напр. тромбоза на дълбоките вени или белодробна емболия). Едно изследователско проучване (проучването BEST) при жени с метастатичен рак на гърдата е било планирано с цел да определи дали прилагането на епоетин алфа и след корекция на анемията би могло да доведе до по-добри резултати от лечението. При това проучване честотата на фатални тромбоемболични събития е била по-висока при пациентите, получаващи епоетин алфа в сравнение с пациентите, които са получавали плацебо (вж. точка 5.1).

#### Хирургични пациенти в програма за депониране на автоложна кръв

Трябва да се спазват всички специални предупреждения и предпазни мерки, отнасящи се до програмите за депониране на автоложна кръв и особено тези за рутинно заместване на обем.

#### Пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции

При пациенти, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции, причините за анемията трябва се установят и лекуват по възможност преди началото на лечението с епоетин алфа. Тромботичните събития могат да представляват риск за тази популация и тази възможност трябва да се прецени внимателно на фона на очакваната полза от лечението при тази група пациенти.

Пациентите, планирани за големи елективни ортопедични оперативни интервенции трябва да получават адекватна анти тромботична профилактика, понеже могат да се развият тромботични и съдови събития при хирургични пациенти, особено при тези с подлежащо сърдечно-съдово заболяване. В допълнение към това, трябва да се вземат специални предпазни мерки при пациенти с предразположение за развитие на тромбоза на дълбоките вени (DVT). Допълнително при пациенти с изходен хемоглобин  $> 13 \text{ g/dl}$  ( $8,1 \text{ mmol/l}$ ) не може да се изключи възможността лечението с епоетин алфа да е свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/съдови събития. По тази причина той не трябва да се използва при пациенти с изходен хемоглобин  $> 13 \text{ g/dl}$  ( $8,1 \text{ mmol/l}$ ).

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа натрий, по-малко от  $1 \text{ mmol}$  ( $23 \text{ mg}$ ) на предварително напълнена спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Няма данни, показващи, че лечението с епоетин алфа променя метаболизма на други лекарствени продукти.

Има потенциал за взаимодействие с циклоспорин, тъй като той се свързва с еритроцитите. Ако епоетин алфа се прилага едновременно с циклоспорин, нивото в кръвта на циклоспорин трябва да се проследява и дозата на циклоспорин да се коригира при повишение на хематокрита.

Няма данни за взаимодействие между епоетин алфа и гранулоцит-колониостимулиращ фактор (G-CSF) или гранулоцит-макрофаг-колониостимулиращ фактор (GM-CSF) по отношение на хематологичната диференциация или пролиферация на проби от туморна биопсия *in vitro*.

## Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействия са провеждани само при възрастни.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на епоетин алфа при бременни жени.

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Следователно:

- При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност Vinocit трябва да се използва по време на бременност, само ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск за плода.
- Не се препоръчва употребата на епоетин алфа при бременни хирургични пациентки, които участват в програма за депониране на автоложна кръв.

#### Кърмене

Не е известно дали епоетин алфа се екскретира в кърмата.

Епоетин алфа трябва да се използва с повишено внимание при кърмачки. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/прекъсне кърменето или да се продължи/прекъсне терапията с епоетин алфа, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с епоетин алфа за жената.

Не се препоръчва употребата на епоетин алфа при кърмещи хирургични пациентки, които участват в програма за депониране на автоложна кръв.

#### Фертилитет

Липсват данни относно фертилитета.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Vinocit не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

#### Обобщение на профила на безопасност

При онкологично болни и при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност най-честата нежелана реакция по време на лечението с епоетин алфа е доза-зависимото повишаване на кръвното налягане или влошаването на съществуващата хипертония. Трябва да се проследява кръвното налягане, особено в началото на лечението (вж. точка 4.4). Други чести нежелани реакции, които са били наблюдавани при клиничните проучвания с епоетин алфа, са тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия, гърчове, диария, гадене, главоболие, грипоподобно заболяване, пирексия, обрив и повръщане. Грипоподобното заболяване, включващо главоболие, артралгия, миалгия и пирексия, може да се прояви особено в началото на лечението. Честотата може да варира в зависимост от показанието (вж. таблицата по-долу).

В проучвания с удължени дозови интервали при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, които все още не са неподложени на диализа, има съобщения за конгестия на дихателните пътища, включваща случаи на конгестия на горните дихателни пътища, назална конгестия и назофарингит.

Сериозните нежелани лекарствени реакции включват венозна и артериална тромбоза и емболия (вкл. някои с фатален изход), като тромбоза на дълбоките вени, белодробна емболия,



артериална тромбоза (вкл. миокарден инфаркт и миокардна исхемия), тромбоза на ретината и тромбоза на шънтове (вкл. диализната апаратура). Допълнително при клиничните проучвания с епоетин алфа има съобщения за мозъчносъдови инциденти (вкл. мозъчен инсулт и мозъчен кръвоизлив) и транзиторни исхемични атаки.

Има съобщения за аневризми.

Има съобщения за реакции на свръхчувствителност, вкл. случаи на обрив, уртикария, анафилактични реакции и ангионевротичен оток.

Също така по време на лечение с епоетин алфа са се развили хипертонични кризи с енцефалопатия и гърчове, които са наложили незабавна лекарска помощ и интензивно лечение при пациенти, които преди това са били с нормално кръвно налягане. Особено внимание трябва да се обръща на внезапно настъпило остро мигренозно главоболие като възможен предупредителен сигнал.

Има много редки съобщения за антитяло-медирана чиста аплазия на еритроцитите (при < 1/10 000 случая на пациентогодини) след лечение с продължителност месеци до години с еритропоетин алфа (вж. точка 4.4).

Общият профил на безопасността на епоетин алфа е оценен при 142 индивиди с хронична бъбречна недостатъчност и при 765 индивиди с онкологично заболяване, които са участвали в плацебо контролирани, двойно-слепи клинични проучвания по регистър. Нежеланите лекарствени реакции, които са били съобщени при  $\geq 0,2\%$  от лекуваните с епоетин алфа пациенти при тези проучвания, при допълнителни клинични проучвания и при постмаркетинговия опит, са изброени по-долу по системно-органи класове и по честота.

#### Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Честотите се дефинират като: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до < 1/10); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до < 1/100); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до < 1/1 000); много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана лекарствена реакция</b>
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>	Нечести	Тромбоцитемия (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Еритропоетин антитяло-медирана чиста аплазия на еритроцитите <sup>1</sup> Тромбоцитемия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Нарушения на имунната система</b>	С неизвестна честота	Анафилактична реакция Свръхчувствителност

<b>Системо-органи класове</b>	<b>Честота</b>	<b>Нежелана лекарствена реакция</b>
<b>Нарушения на нервната система</b>	Много чести	Главоболие (онкологично болни)
	Чести	Гърчове (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Главоболие (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Нечести	Инсулт Мозъчен кръвоизлив <sup>2</sup> Гърчове (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Мозъчносъдов инцидент <sup>2</sup> Хипертонична енцефалопатия Транзиторни исхемични атаки
<b>Нарушения на очите</b>	С неизвестна честота	Тромбоза на ретината
<b>Сърдечни нарушения</b>	С неизвестна честота	Миокарден инфаркт
<b>Съдови нарушения</b>	Чести	Тромбоза на дълбоките вени <sup>2</sup> (онкологично болни) Хипертония
	С неизвестна честота	Тромбоза на дълбоките вени <sup>2</sup> (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Артериална тромбоза Хипертонична криза
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	Чести	Белодробна емболия <sup>2</sup> (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Белодробна емболия <sup>2</sup> (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Много чести	Гадене
	Чести	Диария (онкологично болни) Повръщане
	Нечести	Диария (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	Чести	Обрив
	С неизвестна честота	Ангионевротичен оток Уртикария
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>	Много чести	Артралгия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Чести	Артралгия (онкологично болни)
	Нечести	Миалгия (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Миалгия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
<b>Вродени, фамилни и генетични нарушения</b>	С неизвестна честота	Порфирия

Системо-органични класове	Честота	Нежелана лекарствена реакция
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Много често	Пирексия (онкологично болни) Грипоподобно заболяване (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Често	Грипоподобно заболяване (онкологично болни)
	С неизвестна честота	Липса на ефект от веществото Периферни отоци Пирексия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Реакции на мястото на инжектиране
<b>Изследвания</b>	С неизвестна честота	Положителни анти-еритропоетинови антитела <sup>1</sup>
<b>Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции</b>	Често	Шънтови тромбози, вкл. диализната апаратура (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)

<sup>1</sup> От клиничните проучвания не може да бъде направена оценка за честотата

<sup>2</sup> Включително случаи с фатален изход.

#### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

##### Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l) могат да са свързани с повишен риск от сърдечно-съдови инциденти, вкл. смърт (вж. точка 4.4).

При пациенти на хемодиализа са се развили шънтови тромбози, особено при тези, които имат склонност към хипотония или чиито артериовенозни фистули имат усложнения (напр. стенози, аневризми и т.н.) (вж. точка 4.4).

##### Онкологично болни

Съобщава се за повишена честота на тромбоемболичните събития при онкологично болни, на които се прилагат ESA, включително еритропоетин алфа (вж. точка 4.4).

##### Хирургични пациенти

При пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция, с изходно ниво на хемоглобина от 10 до 13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l), честотата на тромботичните/васкуларните събития (повечето от които са били тромбоза на дълбоките вени) в общата популация пациенти при клинични изпитвания е била сходна в групите, получаващи различни дози епоетин алфа и групата с плацебо, въпреки че клиничният опит е ограничен.

Освен това, при пациенти с изходно ниво на хемоглобин > 13 g/dl (8,1 mmol/l) не може да се изключи вероятността лечението с епоетин алфа да бъде свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/васкуларни събития.

##### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

#### 4.9 Предозиране

Терапевтичните граници на епоетин алфа са много широки. Предозирането на епоетин алфа може да предизвика ефекти, които са продължение на фармакологичните ефекти на хормона. Ако се установи прекомерно високо ниво на хемоглобина или на хематокрита, може да се извърши флеботомия. Трябва да се осигури допълнително поддържащо лечение според нуждите.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: други антианемични препарати, АТС код: B03XA01

Vinocrit е биологично подобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

#### Механизъм на действие

Еритропоетинът е гликопротеин, който стимулира образуването на еритроцити от прекурсори, намиращи се в стволовите клетки в качеството си на стимулиращ митозата фактор и диференциращ хормон.

Апаратната молекулна маса на еритропоетина е 32 000 до 40 000 далтона. Протеиновата фракция на молекулата е около 58 % и се състои от 165 аминокиселини. Четирите въглехидратни вериги са свързани с протеина чрез три N-гликозидни връзки и една O-гликозидна връзка. Епоетин алфа, получен чрез генна технология е гликозилиран и идентичен по своя аминокиселинен и въглехидратен състав с ендогенния човешки еритропоетин, изолиран от урината на пациенти с анемия.

Vinocrit има най-високата възможна чистота според съвременните възможности. По-точно не се установяват остатъци от клетъчната линия, използвана за производството му, при концентрации на активната съставка, които се прилагат при хора.

#### Фармакодинамични ефекти

Биологичната ефикасност на епоетин алфа е доказана при различни животински модели *in vivo* (нормални плъхове и плъхове с анемия, полицитемични мишки). След прилагане на епоетин алфа, се увеличават броят на еритроцитите, стойностите на Hb и броят на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на <sup>59</sup>Fe.

При *in vitro* изследване (клетъчна култура от далак на мишка) след инкубиране с епоетин алфа, се наблюдава повишаване на <sup>3</sup>H-тимидиновата инкорпорация в еритроидни ядра на клетките от далак.

#### Клинична ефикасност и безопасност

С помощта на клетъчни култури от човешки костно-мозъчни клетки може да се докаже, че епоетин алфа стимулира еритропоезата специфично и не повлиява левкопоезата. Не е установено цитотоксично действие на епоетин алфа върху костно-мозъчните клетки.

721 онкологични пациенти на не-платинова химиотерапия са били включени в три плацебо контролирани проучвания, като 389 пациенти са с хематологични малигнени процеси (221 с мултиплен миелом, 144 с нехочкинов лимфом и 24 с други хематологични малигнени процеси)

и 332 пациенти със солидни тумори (172 на гърдата, 64 гинекологични, 23 на белия дроб, 22 на простатната жлеза, 21 стомашно-чревни и 30 с други видове тумори). В две големи отворени клинични проучвания са били включени 2 697 онкологично болни пациенти на не-платинова химиотерапия, от които 1 895 със солидни тумори (683 на гърдата, 260 на белия дроб, 174 гинекологични, 300 стомашно-чревни и 478 с други видове тумори) и 802 пациенти с хематологични малигнени процеси.

В проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо контролирано проучване, проведено при 375 пациенти с анемия с различни немиелоидни малигнени процеси, получаващи не-платинова химиотерапия е наблюдавано значимо намаление на свързаните с анемията последствия (напр. умора, намалена енергия и намалена активност), измерени чрез следните инструменти и скали: Функционална оценка на лечението на анемията при онкологично болни пациенти (Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia (FACT-An)) обща скала, FACT-An скала за уморяемост и Онкологична линейна аналогова скала (Cancer Linear Analogue Scale (CLAS)). Две други по-малки, рандомизирани, плацебо контролирани проучвания не успяват да покажат значимо подобряване на параметрите за качеството на живот, съответно, по EORTC-QLQ-C30 скалата или CLAS скалата.

Еритропоетинът е растежен фактор, който основно стимулира образуването на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани на повърхността на различни туморни клетки.

Преживяемостта и прогресията на тумора са изпитвани при пет големи контролирани проучвания, обхващащи общо 2 833 пациенти, от които четири са двойно-слепи плацебо контролирани и едно – отворено проучване. В проучванията са включени или пациенти, лекувани с химиотерапия (две проучвания), или са използвани популации пациенти, при които не са показани стимулиращи еритропоеза средства: анемия при пациенти с ракови заболявания, които не са на лечение с химиотерапия и пациенти с неоплазми в областта на главата и шията, подложени на лъчелечение. Таргетното ниво на хемоглобина при две от проучванията е  $> 13 \text{ g/dl}$  ( $8,1 \text{ mmol/l}$ ); при останалите три проучвания -  $12-14 \text{ g/dl}$  ( $7,5-8,7 \text{ mmol/l}$ ). При отвореното проучване не е установена разлика по отношение на общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин и контролите. При четирите плацебо контролирани проучвания коефициентът на риск за общата преживяемост варира между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват стабилна, необяснена, статистически значима свръх смъртност при пациенти с анемия, свързана с различни често срещани ракови заболявания, които получават човешки еритропоетин в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост при проучванията не може да бъде обяснен задоволително с разликите в честотата на тромбоза и свързаните усложнения между пациентите, получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, и тези от контролната група.

Извършен е също така анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 онкологично болни (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без лечение), които са били включени в 53 контролирани клинични проучвания с няколко различни еритропоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава оценка на коефициента на риск 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00, 1,12; 53 проучвания и 13933 пациенти), а при онкологично болните, които получават химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97, 1,11; 38 изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите също така показват и значимо повишен относителен риск за тромбоемболични събития при онкологично болните, които получават рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В рандомизирано двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа и имат диабет тип 2, и ниво на хемоглобина  $\leq 11 \text{ g/dl}$ , пациентите са получили или лечение с дарбепоедин алфа за достигане на таргетно ниво на хемоглобина  $13 \text{ g/dl}$ , или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не е постигнало основната цел да демонстрира намаляване на риска от смъртност независимо от причината, сърдечно-съдова заболеваемост или терминална бъбречна недостатъчност. Анализ на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следните HR (95 % CI): смърт 1,05 (0,92, 1,21), инсулт 1,92

(1,38, 2,68), конгестивна сърдечна недостатъчност (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0,96 (0,75, 1,23), хоспитализация поради миокардна исхемия 0,84 (0,55, 1,27), терминална бъбречна недостатъчност 1,02 (0,87, 1,18).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Бионаличността на епоетин алфа за подкожно приложение е значително по-ниска от тази на интравенозния лекарствен продукт: приблизително 20 %.

### Елиминиране

#### Интравенозно приложение

Измервания на епоетин алфа след многократно интравенозно приложение показват полуживот от приблизително 4 часа при здрави доброволци и до известна степен по-удължен полуживот при пациенти с бъбречна недостатъчност - около 5 часа. При деца е съобщен полуживот от около 6 часа.

#### Подкожно приложение

След подкожно инжектиране серумното ниво на епоетин алфа е много по-ниско от нивото, достигнато след интравенозно инжектиране. То се повишава бавно и достига пик между 12 и 18 часа след прилагане на дозата. Пикът е винаги значително по-нисък от този достигнат след интравенозно приложение (приблизително 1/20 от стойността).

Не е наблюдавано кумулиране: нивото остава същото, независимо дали се определя 24 часа след първата инжекция или 24 часа след последната инжекция.

Полуживотът при подкожно приложение е трудно да се оцени и се определя на около 24 часа.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

При някои предклинични токсикологични проучвания върху кучета и плъхове, но не и върху маймуни, приложението на епоетин алфа е свързано със субклинична костно-мозъчна фиброза (костно-мозъчната фиброза е познато усложнение при хронична бъбречна недостатъчност при хора и може да бъде свързано с вторичен хиперпаратиреоидизъм или с неизвестни фактори. Честотата на костно-мозъчна фиброза не се е повишила при проучване при пациенти на хемодиализа, които са лекувани с епоетин алфа в продължение на 3 години, в сравнение със съответстваща контролна група пациенти на хемодиализа, които не са лекувани с епоетин алфа).

При проучвания върху животни епоетин алфа показва намаляване на телесното тегло на фетуса, забавяне на процеса на осификация и повишаване на феталната смъртност, когато е прилаган седмично в дози, приблизително 20 пъти над препоръчаната седмична доза при хора. Тези изменения се обясняват като вторични вследствие намаляване на телесното тегло на майките.

Епоетин алфа не показва никакви изменения в бактериална клетъчна култура и в клетъчна култура от бозайници при изследвания за мутагенност и при *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

Не са провеждани дългосрочни изпитвания за канцерогенност. В литературата съществуват противоречиви съобщения относно това, дали еритропоетините могат да имат някаква значителна роля в туморната пролиферация. Тези съобщения се основават на *in vitro* находки от проби от човешки тумор, но не е сигурно дали имат някакво значение в клинична ситуация.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев дихидрогенфосфат дихидрат  
Динатриев фосфат дихидрат  
Натриев хлорид  
Глицин  
Полисорбат 80  
Вода за инжекции  
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)  
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.  
Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

При амбулаторна употреба пациентът може да извади Vinocrit от хладилника и да го съхранява при температура под 25°C за еднократен период до 3 дни.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

1 ml разтвор в предварително напълнени спринцовки (стъкло тип I), със или без предпазител за иглата, с бутало (гума с тефлоново покритие), запечатани в блистер.

Опаковки от 1, 4 или 6 спринцовки.  
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Vinocrit не трябва да се използва и трябва да се изхвърли

- ако течността е оцветена или в нея се виждат плуващи частици.
- ако е нарушена целостта на опаковката.
- ако знаете или подозирате, че случайно е бил замразен или
- ако хладилникът е бил неизправен.

Предварително напълнените спринцовки са готови за употреба (вж. точка 4.2). Предварително напълнената спринцовка не трябва да се разклаца. Върху спринцовките има изпъкнало релефно градуиране с цел да може да се използва част от количеството, ако се наложи. Всеки пръстен от градуирането отговаря на обем от 0,1 ml. Продуктът е само за еднократна употреба. От всяка спринцовка вземайте само по една доза Vinocrit, като изхвърляте нежеланото количество разтвор преди инжектиране.

#### Използване на предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

Предпазителят покрива иглата след инжектирането, за да се избегнат наранявания от убождане. Той не влияе на нормалното функциониране на спринцовката. Натискайте буталото бавно и равномерно до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото. Отстранете

спринцовката от пациента, като поддържате натиска върху буталото. Предпазителят ще покрие иглата при отпускането на буталото.

Използване на предварително напълнена спринцовка без предпазител за иглата

Приложете дозата според стандартния протокол.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

#### **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Австрия

#### **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/410/025  
EU/1/07/410/026  
EU/1/07/410/051  
EU/1/07/410/052  
EU/1/07/410/055

#### **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 28 август 2007  
Дата на последно подновяване: 18 юни 2012

#### **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>



## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Rentschler Biotechnologie GmbH  
Erwin-Rentschler-Strasse 21  
D-88471 Laupheim  
Германия

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

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Австрия

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание.

- **Официално освобождаване на партиди**

Съгласно чл. 114 от Директива 2001/83/ЕО официалното освобождаване на партидите се извършва от държавна лаборатория или лаборатория, определена за тази цел.

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Vinocrit 1 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Епоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml съдържа 1 000 международни единици (IU) еквивалентни на 8,4 микрограма епоетин алфа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, хлороводородна киселина (за коригиране на рН), натриев хидроксид (за коригиране на рН) и вода за инжекции.  
За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.  
1 предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml  
6 предварително напълнени спринцовки от 0,5 ml  
1 предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml с предпазител за иглата  
6 предварително напълнени спринцовки от 0,5 ml с предпазител за иглата

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно и интравенозно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Австрия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/410/001

EU/1/07/410/002

EU/1/07/410/027

EU/1/07/410/028

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Vinocrit 1 000 IU/0,5 ml

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ/СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Vinocrit 1 000 IU/0,5 ml инжекция

Епоетин алфа  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Binocrit 2 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Епоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена спринцовка от 1 ml съдържа 2 000 международни единици (IU) еквивалентни на 16,8 микрограма епоетин алфа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, хлороводородна киселина (за коригиране на рН), натриев хидроксид (за коригиране на рН) и вода за инжекции.

За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

1 предварително напълнена спринцовка от 1 ml

6 предварително напълнени спринцовки от 1 ml

1 предварително напълнена спринцовка от 1 ml с предпазител за иглата

6 предварително напълнени спринцовки от 1 ml с предпазител за иглата

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно и интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Австрия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/410/003

EU/1/07/410/004

EU/1/07/410/029

EU/1/07/410/030

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Binocrit 2 000 IU/1 ml

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ/СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Vinocrit 2 000 IU/1 ml инжекция

Епоетин алфа  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Vinocrit 3 000 IU/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Епоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена спринцовка от 0,3 ml съдържа 3 000 международни единици (IU) еквивалентни на 25,2 микрограма епоетин алфа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, хлороводородна киселина (за коригиране на рН), натриев хидроксид (за коригиране на рН) и вода за инжекции.  
За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.  
1 предварително напълнена спринцовка от 0,3 ml  
6 предварително напълнени спринцовки от 0,3 ml  
1 предварително напълнена спринцовка от 0,3 ml с предпазител за иглата  
6 предварително напълнени спринцовки от 0,3 ml с предпазител за иглата

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно и интравенозно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Австрия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/410/005

EU/1/07/410/006

EU/1/07/410/031

EU/1/07/410/032

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Vinocrit 3 000 IU/0,3 ml

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ/СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Vinocrit 3 000 IU/0,3 ml инжекция

Епоетин алфа  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Vinocrit 4 000 IU/0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Епоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml съдържа 4 000 международни единици (IU) еквивалентни на 33,6 микрограма епоетин алфа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, хлороводородна киселина (за коригиране на рН), натриев хидроксид (за коригиране на рН) и вода за инжекции.  
За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.  
1 предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml  
6 предварително напълнени спринцовки от 0,4 ml  
1 предварително напълнена спринцовка от 0,4 ml с предпазител за иглата  
6 предварително напълнени спринцовки от 0,4 ml с предпазител за иглата

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно и интравенозно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Австрия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/410/007

EU/1/07/410/008

EU/1/07/410/033

EU/1/07/410/034

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Vinocrit 4 000 IU/0,4 ml



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ/СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Vinocrit 4 000 IU/0,4 ml инжекция

Епоетин алфа  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Vinocrit 5 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Епоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml съдържа 5 000 международни единици (IU) еквивалентни на 42,0 микрограма епоетин алфа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, хлороводородна киселина (за коригиране на рН), натриев хидроксид (за коригиране на рН) и вода за инжекции.  
За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.  
1 предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml  
6 предварително напълнени спринцовки от 0,5 ml  
1 предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml с предпазител за иглата  
6 предварително напълнени спринцовки от 0,5 ml с предпазител за иглата

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно и интравенозно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Австрия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/410/009  
EU/1/07/410/010  
EU/1/07/410/035  
EU/1/07/410/036

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Vinocrit 5 000 IU/0,5 ml

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ/СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Vinocrit 5 000 IU/0,5 ml инжекция

Епоетин алфа  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Vinocrit 6 000 IU/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Епоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена спринцовка от 0,6 ml съдържа 6 000 международни единици (IU) еквивалентни на 50,4 микрограма епоетин алфа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, хлороводородна киселина (за коригиране на рН), натриев хидроксид (за коригиране на рН) и вода за инжекции.  
За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.  
1 предварително напълнена спринцовка от 0,6 ml  
6 предварително напълнени спринцовки от 0,6 ml  
1 предварително напълнена спринцовка от 0,6 ml с предпазител за иглата  
6 предварително напълнени спринцовки от 0,6 ml с предпазител за иглата

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно и интравенозно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Австрия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/410/011

EU/1/07/410/012

EU/1/07/410/037

EU/1/07/410/038

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Vinocrit 6 000 IU/0,6 ml

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ/СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Vinocrit 6 000 IU/0,6 ml инжекция

Епоетин алфа  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Vinocrit 7 000 IU/0,7 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Епоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена спринцовка от 0,7 ml съдържа 7 000 международни единици (IU) еквивалентни на 58,8 микрограма епоетин алфа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, хлороводородна киселина (за коригиране на рН), натриев хидроксид (за коригиране на рН) и вода за инжекции.  
За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.  
1 предварително напълнена спринцовка от 0,7 ml  
6 предварително напълнени спринцовки от 0,7 ml  
1 предварително напълнена спринцовка от 0,7 ml с предпазител за иглата  
6 предварително напълнени спринцовки от 0,7 ml с предпазител за иглата

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно и интравенозно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:



**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Австрия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/410/017  
EU/1/07/410/018  
EU/1/07/410/039  
EU/1/07/410/040

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Vinocrit 7 000 IU/0,7 ml

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ/СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Vinocrit 7 000 IU/0,7 ml инжекция

Епоетин алфа  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Vinocrit 8 000 IU/0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Епоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml съдържа 8 000 международни единици (IU) еквивалентни на 67,2 микрограма епоетин алфа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, хлороводородна киселина (за коригиране на рН), натриев хидроксид (за коригиране на рН) и вода за инжекции.  
За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.  
1 предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml  
6 предварително напълнени спринцовки от 0,8 ml  
1 предварително напълнена спринцовка от 0,8 ml с предпазител за иглата  
6 предварително напълнени спринцовки от 0,8 ml с предпазител за иглата

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно и интравенозно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Австрия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/410/013  
EU/1/07/410/014  
EU/1/07/410/041  
EU/1/07/410/042

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Vinocrit 8 000 IU/0,8 ml

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ/СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Vinocrit 8 000 IU/0,8 ml инжекция

Епоетин алфа  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Vinocrit 9 000 IU/0,9 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Епоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена спринцовка от 0,9 ml съдържа 9 000 международни единици (IU) еквивалентни на 75,6 микрограма епоетин алфа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, хлороводородна киселина (за коригиране на рН), натриев хидроксид (за коригиране на рН) и вода за инжекции.  
За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.  
1 предварително напълнена спринцовка от 0,9 ml  
6 предварително напълнени спринцовки от 0,9 ml  
1 предварително напълнена спринцовка от 0,9 ml с предпазител за иглата  
6 предварително напълнени спринцовки от 0,9 ml с предпазител за иглата

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно и интравенозно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Австрия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/410/019  
EU/1/07/410/020  
EU/1/07/410/043  
EU/1/07/410/044

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Vinocrit 9 000 IU/0,9 ml

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ/СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Vinocrit 9 000 IU/0,9 ml инжекция

Епоетин алфа  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Binocrit 10 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Епоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена спринцовка от 1 ml съдържа 10 000 международни единици (IU) еквивалентни на 84,0 микрограма епоетин алфа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, хлороводородна киселина (за коригиране на рН), натриев хидроксид (за коригиране на рН) и вода за инжекции.  
За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.  
1 предварително напълнена спринцовка от 1 ml  
6 предварително напълнени спринцовки от 1 ml  
1 предварително напълнена спринцовка от 1 ml с предпазител за иглата  
6 предварително напълнени спринцовки от 1 ml с предпазител за иглата

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно и интравенозно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).  
Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Австрия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/410/015  
EU/1/07/410/016  
EU/1/07/410/045  
EU/1/07/410/046

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Vinocrit 10 000 IU/1 ml

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ/СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Vinocrit 10 000 IU/1 ml инжекция

Епоетин алфа  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Vinocrit 20 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Епоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml съдържа 20 000 международни единици (IU), еквивалентни на 168,0 микрограма епоетин алфа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, хлороводородна киселина (за коригиране на рН), натриев хидроксид (за коригиране на рН) и вода за инжекции.  
За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.  
1 предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml  
6 предварително напълнени спринцовки от 0,5 ml  
1 предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml с предпазител за иглата  
4 предварително напълнени спринцовки от 0,5 ml с предпазител за иглата  
6 предварително напълнени спринцовки от 0,5 ml с предпазител за иглата

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно и интравенозно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Австрия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/410/021

EU/1/07/410/022

EU/1/07/410/047

EU/1/07/410/048

EU/1/07/410/053

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Binocrit 20 000 IU/0,5 ml

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ/СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Vinocrit 20 000 IU/0,5 ml инжекция

Епоетин алфа  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Vinocrit 30 000 IU/0,75 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Епоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена спринцовка от 0,75 ml съдържа 30 000 международни единици (IU) еквивалентни на 252,0 микрограма епоетин алфа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, хлороводородна киселина (за коригиране на рН), натриев хидроксид (за коригиране на рН) и вода за инжекции.  
За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.  
1 предварително напълнена спринцовка от 0,75 ml  
6 предварително напълнени спринцовки от 0,75 ml  
1 предварително напълнена спринцовка от 0,75 ml с предпазител за иглата  
4 предварително напълнени спринцовки от 0,75 ml с предпазител за иглата  
6 предварително напълнени спринцовки от 0,75 ml с предпазител за иглата

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно и интравенозно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Австрия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/410/023

EU/1/07/410/024

EU/1/07/410/049

EU/1/07/410/050

EU/1/07/410/054

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Binocrit 30 000 IU/0,75 ml



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ/СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Vinocrit 30 000 IU/0,75 ml инжекция

Епоетин алфа  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА  
ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Binocrit 40 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка  
Епоетин алфа

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

1 предварително напълнена спринцовка от 1 ml съдържа 40 000 международни единици (IU) еквивалентни на 336,0 микрограма епоетин алфа.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев дихидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, хлороводородна киселина (за коригиране на рН), натриев хидроксид (за коригиране на рН) и вода за инжекции.  
За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.  
1 предварително напълнена спринцовка от 1 ml  
6 предварително напълнени спринцовки от 1 ml  
1 предварително напълнена спринцовка от 1 ml с предпазител за иглата  
4 предварително напълнени спринцовки от 1 ml с предпазител за иглата  
6 предварително напълнени спринцовки от 1 ml с предпазител за иглата

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

За подкожно и интравенозно приложение.  
Преди употреба прочетете листовката.  
Не разклащайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).

Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Австрия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/410/025

EU/1/07/410/026

EU/1/07/410/051

EU/1/07/410/052

EU/1/07/410/055

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Binocrit 40 000 IU/1 ml

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ/СПРИНЦОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Vinocrit 40 000 IU/1 ml инжекция

Епоетин алфа  
i.v./s.c.

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

**Binocrit 1 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка**

**Binocrit 2 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка**

**Binocrit 3 000 IU/0,3 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка**

**Binocrit 4 000 IU/0,4 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка**

**Binocrit 5 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка**

**Binocrit 6 000 IU/0,6 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка**

**Binocrit 7 000 IU/0,7 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка**

**Binocrit 8 000 IU/0,8 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка**

**Binocrit 9 000 IU/0,9 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка**

**Binocrit 10 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка**

**Binocrit 20 000 IU/0,5 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка**

**Binocrit 30 000 IU/0,75 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка**

**Binocrit 40 000 IU/1 ml инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка**  
Епоетин алфа (Epoetin alfa)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

### **Какво съдържа тази листовка:**

1. Какво представлява Binocrit и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Binocrit
3. Как да използвате Binocrit
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Binocrit
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### **1. Какво представлява Binocrit и за какво се използва**

Binocrit съдържа епоетин алфа, белтък, който стимулира костния мозък да образува повече червени кръвни клетки, които носят хемоглобин (вещество, което пренася кислород). Епоетин алфа е копие на човешкия белтък еритропоетин и действа по същия начин.

**Binocrit се използва за лечение на симптоматична анемия, причинена от бъбречно заболяване:**

- при деца на хемодиализа

- при възрастни на хемодиализа или перитонеална диализа,
- при възрастни с тежка анемия, които все още не са на хемодиализа (прилага се чрез инжектиране във вена)

Ако имате бъбречно заболяване е възможно да имате недостиг на червени кръвни клетки, ако бъбреците Ви не произвеждат достатъчно количество еритропоетин (необходим за продукцията на червени кръвни клетки). Vinocrit се предписва за стимулиране на костния Ви мозък да произвежда повече червени кръвни клетки.

**Vinocrit се използва за лечение на анемия, ако получавате химиотерапия** срещу солидни тумори, злокачествен лимфом или мултиплен миелом (рак на костния мозък) и Вашият лекар реши, че може да имате повишена нужда от кръвопреливане. Vinocrit може да намали нуждата от кръвопреливане.

**Vinocrit се използва при пациенти с умерена анемия, които депонират част от своята кръв преди операция,** така че тя да може да им бъде обратна прелята по време на или след операцията. Понеже Vinocrit стимулира продукцията на червени кръвни клетки е възможно лекарите да изтеглят повече кръв от тези пациенти.

**Vinocrit може да се използва при възрастни с умерена анемия, на които предстои голяма ортопедична операция** (например операции за смяна на тазобедрена или колянна стави) с цел намаляване на потенциалната нужда от кръвопреливане.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Vinocrit

### Не използвайте Vinocrit:

- ако сте алергични (свръхчувствителни) към епоетин алфа или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б)
- ако Ви е поставена диагноза придобита (чиста) аплазия на еритроцитите (костният мозък не е в състояние да образува достатъчно червени кръвни клетки) след предходно лечение с други продукти, които стимулират продукцията на червени кръвни клетки (включително Vinocrit) вж. точка 4;
- ако имате високо кръвно налягане, което не е успешно контролирано с лекарства;
- ако трябва да бъдете подложени на голяма ортопедична операция (като смяна на тазобедрена или колянна става) и:
  - имате тежко сърдечно заболяване
  - имате тежки нарушения на вените и артериите
  - наскоро сте имали сърдечен инфаркт или удар
  - не можете да приемате лекарства за разреждане на кръвта
 Възможно е това лекарство да не е подходящо за Вас. Моля, обсъдете това с Вашия лекар. Когато са на лечение с Vinocrit, някои хора имат нужда от лекарства за намаляване на риска от образуване на съсиреци. **Ако не можете да приемате лекарства, предпазващи от образуване на кръвни съсиреци, не трябва да приемате Vinocrit.**
- с цел стимулиране на продукцията на собствени червени кръвни клетки (за да могат лекарите да вземат повече кръв от Вас), **ако не можете да получите преливане на собствена кръв** по време на или след хирургична интервенция.

### Предупреждения и предпазни мерки:

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Vinocrit.

**Важно е да информирате Вашия лекар,** ако някое от следните се отнася до Вас. Възможно е все пак да използвате Vinocrit, но първо обсъдете това с Вашия лекар.

Ако знаете, че страдате или сте страдали от:

- **сърдечно заболяване, включително стенокардия;**
- **високо кръвно налягане;**

- **кръвни съсиреци**, или имате повишен риск за образуване на кръвни съсиреци, (напр. ако сте с наднормено тегло, имате диабет или ако се е наложило да лежите продължително време поради операция или заболяване);
- **епилептични припадъци** или гърчове;
- **анемия поради други причини**;
- **чернодробно заболяване**;
- **порфирия (рядко заболяване на кръвта)**.

Ако имате **раково заболяване**, трябва да знаете, че продуктите, които стимулират продукцията на червени кръвни клетки (като Vinocrit) на теория могат да повлияят върху развитието на раковото заболяване.

**В зависимост от индивидуалното Ви състояние е възможно да е за предпочитане да Ви се прелее кръв. Моля обсъдете това с Вашия лекар.**

Ако сте пациент с **хепатит С** и получавате **интерферон и рибавирин**, трябва да обсъдите това с Вашия лекар, тъй като комбинация на епоетин алфа с интерферон и рибавирин е довеждала в редки случаи до загуба на ефект и развитие на заболяване, наречено придобита (чиста) аплазия на еритроцитите, тежка форма на анемия. Vinocrit не е одобрен за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

**Обърнете специално внимание при употребата на други продукти, които стимулират продукцията на червени кръвни клетки:**

Vinocrit принадлежи към групата продукти, които стимулират продукцията на червени кръвни клетки подобно на човешкия еритропоетин. Вашият медицински специалист винаги ще записва точно кой продукт използвате. Ако Ви бъде дадено друго лекарство от същата група, различно от Vinocrit, по време на лечението Ви, говорете за това с Вашия лекар или фармацевт преди да го използвате.

### **Други лекарства и Vinocrit**

Vinocrit обикновено не реагира с други лекарства, но моля, информирайте Вашия лекар, ако използвате (или наскоро сте използвали) други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

**Ако приемате лекарство, наречено циклоспорин** (използва се напр. след трансплантация на бъбрек), по време на лечението с Vinocrit, Вашият лекар може да назначи специални кръвни изследвания за определяне на нивата на циклоспорин.

**Добавки, съдържащи желязо, и други кръвни стимуланти** могат да увеличат ефективността на Vinocrit. Вашият лекар ще реши дали е подходящо за Вас да ги приемате.

**Ако посещавате болница, клиника или семеен лекар**, информирайте ги, че сте на лечение с Vinocrit. То може да повлияе на други лечения или на резултатите от изследвания.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Важно е да информирате Вашия лекар, ако някое от следните се отнася до Вас. Възможно е все пак да използвате Vinocrit, но първо обсъдете това с Вашия лекар:

- ако сте бременна или мислите, че може да сте бременна.
- ако кърмите.

### **Vinocrit съдържа натрий:**

Vinocrit съдържа натрий, по-малко от 1 mmol (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.



### 3. Как да използвате Vinocrit

**Вашият лекар е провел кръвни изследвания и е преценил, че имате нужда от Vinocrit.**

Vinocrit може да се прилага чрез инжектиране:

- **или** във вена, или в система, която е включена във вена (интравенозно),
- **или** под кожата (подкожно).

Вашият лекар ще реши как трябва да се инжектира Vinocrit. Обикновено инжекциите ще Ви бъдат прилагани от лекар, медицинска сестра или друг медицински специалист. Някои хора, в зависимост от това по каква причина се нуждаят от лечение с Vinocrit, е възможно да се научат впоследствие да си поставят сами подкожни инжекции: вижте "*Инструкции за самоинжектиране на Vinocrit*" в края на тази листовка.

Vinocrit не трябва да се използва:

- след срока на годност, отбелязан върху етикета и външната опаковка,
- ако знаете или мислите, че може да е бил случайно замразен, или
- ако хладилникът е бил повреден.

Дозата Vinocrit, която получавате, зависи от телесното Ви тегло в килограми. Причината за анемията Ви също представлява фактор за решението на Вашия лекар за правилната доза.

**Вашият лекар редовно ще проследява кръвното Ви налягане, докато използвате Vinocrit.**

#### Пациенти с бъбречно заболяване

- Вашият лекар ще поддържа нивото на хемоглобина Ви между 10 и 12 g/dl, понеже високо ниво на хемоглобин може да повиши риска от образуване на кръвни съсиреци и смърт.
- **Обичайната начална доза** Vinocrit за възрастни и деца е 50 международни единици (IU) на килограм (kg) телесно тегло, прилагани три пъти седмично. При пациенти на перитонеална диализа Vinocrit се прилага два пъти седмично.
- При възрастни и деца Vinocrit се прилага чрез инжектиране във вена (интравенозно) или в система, която е включена във вена. Vinocrit не трябва да се инжектира под кожата (подкожно) при пациенти с бъбречни заболявания.
- Вашият лекар ще назначи редовни кръвни изследвания, за да следи как се повлиява анемията, и може да коригира дозата, обикновено на всеки четири седмици.
- След като анемията е била коригирана, Вашият лекар ще продължи редовно да проследява състоянието на кръвта Ви и дозата Ви може да бъде допълнително адаптирана, за да се поддържа Вашия отговор на лечението.
- Ако сте с по-удължен дозов интервал (по-голям от веднъж седмично) на Vinocrit, може да не поддържате достатъчни нива на хемоглобин и да имате нужда от повишаване на дозата или честотата на приложение на Vinocrit.
- Възможно е да Ви бъдат дадени добавки, съдържащи желязо, преди и по време на лечението с Vinocrit, за да стане то по-ефективно.
- Ако сте на диализно лечение, когато започнете лечение с Vinocrit, възможно е да се наложи Вашият режим на диализа да бъде коригиран. Вашият лекар ще реши това.

#### Възрастни на химиотерапия

- Възможно е Вашият лекар да започне лечение с Vinocrit, ако хемоглобинът Ви е 10 g/dl или по-малко.
- Вашият лекар ще поддържа нивото на хемоглобин Ви между 10 и 12 g/dl, понеже високо ниво на хемоглобин може да повиши риска за образуване на кръвни съсиреци и смърт.
- Началната доза е **или** 150 IU на килограм телесно тегло, приложени 3 пъти седмично, **или** 450 IU/kg веднъж седмично.
- Vinocrit се прилага чрез инжектиране под кожата.
- Вашият лекар ще назначи изследвания на кръвта и е възможно да коригира дозата в зависимост от това как анемията се повлиява от лечението с Vinocrit.

- Възможно е да Ви бъдат дадени добавки, съдържащи желязо, преди и по време на лечението с Vinocrit, за да стане то по-ефективно.
- Обикновено трябва да продължите лечението си с Vinocrit в продължение на 1 месец след края на химиотерапията.

### **Възрастни, кръводаряващи собствената си кръв**

- **Обикновено дозата** е 600 IU на килограм телесно тегло два пъти седмично.
- Vinocrit се прилага чрез инжектиране във вена 3 седмици преди операцията, след като сте дали кръв.
- Възможно е да Ви бъдат дадени добавки, съдържащи желязо, преди и по време на лечението с Vinocrit, за да се увеличи ефективността му.

### **Възрастни, планирани за голяма ортопедична операция**

- **Препоръчаната доза** е 600 IU на килограм телесно тегло веднъж седмично.
- Vinocrit се прилага чрез инжектиране под кожата в продължение на три седмици преди операцията и в деня на операцията.
- Ако има медицинска нужда да се скъси времето преди операцията, ще Ви бъде прилагана ежедневна доза от 300 IU/kg до максимум десет дни преди операцията, в деня на операцията и 4 дни непосредствено след това.
- Ако кръвните изследвания показват, че нивото на хемоглобин Ви е прекалено високо преди операцията, лечението ще бъде прекратено.
- Възможно е да Ви бъдат дадени добавки, съдържащи желязо, преди и по време на на лечението с Vinocrit, за да стане то по-ефективно.

### **Инструкции за инжектиране на Vinocrit под кожата**

Внимание: Ако имате бъбречно заболяване Vinocrit трябва да Ви бъде прилаган чрез инжектиране във вена. Да не се прилага чрез инжектиране под кожата (подкожно).

- Не правете опити да си поставите сами инжекцията, освен ако не сте били обучени за това от Вашия лекар или медицинска сестра.
- Винаги използвайте Vinocrit точно както са Ви казали Вашият лекар или медицинска сестра.
- Уверете се, че инжектирате само количеството течност, указано от Вашия лекар или медицинска сестра.
- Използвайте Vinocrit само ако е бил съхраняван правилно – вижте точка 5.
- Преди употреба оставете спринцовката Vinocrit да достигне стайна температура. Обикновено за това са необходими между 15 и 30 минути. Използвайте спринцовката в рамките на 3 дни след като сте я извадили от хладилника.

### **Прилагайте само по една доза Vinocrit от всяка спринцовка.**

Ако Vinocrit се инжектира под кожата (подкожно), инжектираното количество обикновено не е повече от един милилитър (1 ml) за едно инжектиране.

Vinocrit се прилага самостоятелно и не трябва да се смесва с други инжекционни течности.

**Не разклащайте спринцовките Vinocrit.** Продължително енергично разклащане може да увреди продукта. Ако продуктът е бил разклатен енергично, не го използвайте.

Инструкции за това как сами да си поставите инжекцията Vinocrit е поместена в края на тази листовка.

### **Ако сте инжектирали повече от необходимата доза Vinocrit**

Информирайте Вашия лекар или медицинска сестра незабавно, ако мислите, че е инжектиран твърде много Vinocrit. Малко вероятно е да се получат нежелани реакции при предозиране на Vinocrit.

### **Ако сте пропуснали да приложите Vinocrit**

Поставете следващата инжекция веднага щом се сетите за това. Ако остава по-малко от един ден до следващата инжекция, не прилагайте пропуснатата и продължете по нормалния си график. Не удвоявайте инжекциите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този продукт, моля попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

**Уведомете незабавно Вашия лекар или медицинска сестра**, ако забележите някоя от реакциите от следния списък.

### Много чести нежелани реакции

Могат да засегнат повече от 1 на всеки 10 души, използващи Vinocrit.

- **Грипоподобни симптоми** като главоболие, болки в ставите, повишена температура, усещане за слабост, умора и замаяност. Те могат да са по-чести в началото на лечението. Ако получавате тези симптоми по време на интравенозното инжектиране, едно по-бавно прилагане на инжекцията може да спомогне за избягването им в бъдеще.
- Има съобщения за **конгестия на дихателните пътища**, като запушен нос и възпалено гърло, при пациенти с бъбречно заболяване, които все още не са на диализа.

### Чести нежелани реакции

Могат да засегнат до по-малко от 10 на всеки 100 души, използващи Vinocrit.

- **Повишено кръвно налягане** при пациенти с ракови заболявания и при пациенти със симптоматична анемия, причинена от бъбречно заболяване. **Главоболието**, особено внезапното, остро мигренозно главоболие, **усещането за обърканост или пристъпите** могат да са признаци на внезапно повишаване на кръвното налягане. Това налага спешно лечение. Повишеното кръвно налягане може да изисква лечение с някои други лекарства (или коригиране на схемата на лекарствата за кръвно налягане, които Ви вече приемате).
- **Гръдна болка, задух, болезнени отоци по краката**, които могат да са симптоми на образуване на съсиреци (тромбоза).
- **Кожни обриви и отоци около очите** (едем), които могат да се дължат на алергична реакция.

### **Ако сте на лечение с хемодиализа:**

- Възможно е в диализния шънт да се **образуват съсиреци** (тромбоза). Това е по-вероятно, ако имате ниско кръвно налягане или ако фистулата Ви е с усложнения.
- Възможно е да се **образуват съсиреци** и в хемодиализната Ви система. Вашият лекар може да реши да увеличи дозата Ви хепарин по време на диализата.

### Много редки нежелани реакции

Могат да засегнат до по-малко от 1 на 10 000 души, използващи Vinocrit.

- **Симптоми на придобита аплазия на еритроцитите (ПАЕ)**

ПАЕ означава невъзможност за образуване на достатъчно червени кръвни клетки от костния мозък. ПАЕ може да доведе до **остра и тежка анемия**. **Симптомите са:**

- **нетипична умора,**
- **усещане за замаяност,**
- **задух.**

Има много редки съобщения за ПАЕ след лечение с продължителност месеци до години с еритропоетин алфа и други средства, които стимулират образуването на червени кръвни клетки при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност.

Ако Ви се провежда хемодиализа, може да настъпи повишение на броя на един вид малки кръвни клетки (наричани тромбоцити), които участват в образуването на съсиреци, особено в началото на лечението. Вашият лекар ще проведе изследвания за това.

Възможно е да получите **зачервяване, парене и болка на мястото на инжектиране**.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции.

#### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

#### **5. Как да съхранявате Vinocrit**

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Да се съхранява и транспортира в хладилник (2°C-8°C).
- Да не се замразява или разклаща.
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
- Може да извадите Vinocrit от хладилника и да го съхранявате на стайна температура (до 25°C) за не повече от 3 дни. След като спринцовката веднъж е извадена от хладилника и е достигнала стайна температура (до 25°C) трябва или да бъде използвана в рамките на 3 дни или да бъде изхвърлена.

Не използвайте това лекарство:

- ако течността е оцветена или ако виждате плувачи в нея частици.
- ако е нарушена целостта на опаковката,
- след срока на годност, отбелязан върху етикета след "EXP" и върху картонената опаковка след "Годен до:". Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- ако знаете или мислите, че разтворът е бил случайно замразен или
- ако хладилникът е бил неизправен.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарства, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Vinocrit

- Активното вещество е епоетин алфа (за количествата вижте следващата таблица).
- Другите съставки са натриев хидрогенфосфат дихидрат, динатриев фосфат дихидрат, натриев хлорид, глицин, полисорбат 80, хлороводородна киселина (за корекция на рН), натриев хидроксид (за корекция на рН) и вода за инжекции.

### Как изглежда Vinocrit и какво съдържа опаковката

Vinocrit се предлага под формата на бистър, безцветен инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка. Спринцовките са запечатани в блистер.

Форма	Съответна форма като количество/обем за всяка концентрация	Количество епоетин алфа
Предварително напълнени спринцовки*	<u>2 000 IU/ml:</u> 1 000 IU/0,5 ml 2 000 IU/1 ml	8,4 микрограма 16,8 микрограма
	<u>10 000 IU/ml:</u> 3 000 IU/0,3 ml 4 000 IU/0,4 ml 5 000 IU/0,5 ml 6 000 IU/0,6 ml 7 000 IU/0,7 ml 8 000 IU/0,8 ml 9 000 IU/0,9 ml 10 000 IU/1 ml	25,2 микрограма 33,6 микрограма 42,0 микрограма 50,4 микрограма 58,8 микрограма 67,2 микрограма 75,6 микрограма 84,0 микрограма
	<u>40 000 IU/ml:</u> 20 000 IU/0,5 ml 30 000 IU/0,75 ml 40 000 IU/1 ml	168,0 микрограма 252,0 микрограма 336,0 микрограма

\* Видове опаковки: 1, 4 или 6 предварително напълнени спринцовки със или без предпазител за иглата.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### Притежател на разрешението за употреба и производител

Sandoz GmbH  
Biochemiestr. 10  
A-6250 Kundl  
Австрия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**  
Sandoz nv-sa  
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

**Lietuva**  
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas  
Tel: +370 5 2636 037

**България**  
Търговско представителство „Сандоз д.д.“  
Тел.: +359 2 970 47 47

**Luxembourg/Luxemburg**  
Sandoz GmbH  
Tél/Tel: +43 5338 2000

**Česká republika**

Sandoz s.r.o.  
Tel: +420 221 421 611

**Danmark/Ísland/Norge/Sverige**

Sandoz A/S  
Tlf/Sími/Tel: +45 63 95 10 00

**Deutschland**

Sandoz Pharmaceuticals GmbH  
Tel: +49 8024 908 0

**Eesti**

Sandoz d.d. Eesti filiaal  
Tel: +372 6652 400

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12  
ή  
DEMO Ανώνυμος Βιομηχανική και Εμπορική  
Εταιρεία  
Τηλ: +30 210 816 18 02

**España**

Sandoz Farmacéutica, SA  
Tel: +34 90 211 87 61

**France**

Sandoz SAS  
Tél: + 33 1 49 64 48 00

**Hrvatska**

Sandoz d.o.o.  
Tel: +385 1 23 53 111

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: + 353 1 260 12 55

**Italia**

Sandoz S.p.A.  
Tel: +39 02 96541

**Κύπρος**

Διανομέας Κύττου  
Τηλ: +357 25372425

**Latvija**

Sandoz d.d. Pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67 892 006

**Magyarország**

Sandoz Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 430 2890

**Malta**

Sandoz GmbH  
Tel: +43 5338 2000

**Nederland**

Sandoz B.V.  
Tel: +31 36 52 41 600

**Österreich**

Sandoz GmbH  
Tel: +43 5338 2000

**Polska**

Sandoz Polska Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 549 15 00

**Portugal**

Sandoz Farmacêutica Lda.  
Tel: +351 21 924 19 11

**România**

Sandoz SRL  
Tel: +40 265 208 120

**Slovenija**

Lek farmacevtska družba d.d.  
Tel: +386 1 580 21 11

**Slovenská republika**

Sandoz d.d. - organizačná zložka  
Tel: +421 2 48 200 600

**Suomi/Finland**

Sandoz A/S  
Puh/Tel: +358 10 6133 415

**United Kingdom**

Sandoz Ltd  
Tel: + 44 1276 69 8020

**Дата на последно преразглеждане на листовката {MM/ГГГГ}.**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

-----

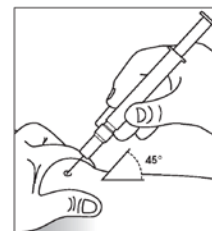
## Инструкции за самоинжектиране (за пациенти на химиотерапия, възрастни пациенти, даряващи собствена кръв преди операция или възрастни пациенти, планирани за ортопедична операция)

Този раздел съдържа информация как сами да си поставите инжекция Vinocrit. **Важно е да не се опитвате да си правите сами инжекция, преди да сте получили специално обучение от Вашия лекар или медицинска сестра.** Vinocrit се предлага със или без предпазител на иглата. Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покажат как да го използвате сами. Ако не сте сигурни относно самостоятелното инжектиране или имате някакви въпроси, моля поискайте помощ от Вашия лекар или медицинска сестра.

1. Измийте ръцете си.
2. Извадете една спринцовка от опаковката и махнете защитната капачка от иглата. Върху спринцовките има изпъкнало релефно градуиране с цел да може да се използва част от количеството, ако се наложи. Всеки пръстен от градуирането отговаря на обем от 0,1 ml. Ако се налага само частично използване на спринцовка, преди инжектиране отстранете нежеланата част от разтвора.
3. Почистете кожата на мястото на инжектиране като използвате тампон, напоен със спирт.
4. Захванете кожата с помощта на палеца и показалеца така, че да се образува кожна гънка.
5. Вкарайте иглата в кожната гънка с бързо, уверено движение. Инжектирайте разтвора Vinocrit, както Ви е показал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### Предварително напълнена спринцовка без предпазител

6. Натискайте буталото бавно и равномерно, като задържате през цялото време кожната гънка.
7. След инжектирането на течността отстранете иглата и отпуснете кожата. Притиснете мястото на инжектиране със сух, стерилен тампон.
8. Изхвърлете неизползвания продукт или отпадъчните материали. Използвайте всяка спринцовка само за една инжекция.



### Предварително напълнена спринцовка с предпазител за иглата

6. Натискайте буталото бавно и равномерно до инжектиране на цялата доза и до края на хода на буталото, като задържате през цялото време кожната гънка. Не отпускате буталото!
7. След инжектиране на течността извадете иглата, като не отпускате буталото, и отпуснете кожата. Притиснете мястото на инжектиране със сух, стерилен тампон.
8. Отпуснете буталото. Предпазителят на иглата бързо ще покрие иглата.
9. Изхвърлете неизползвания продукт или отпадъчните материали. Използвайте всяка спринцовка само за една инжекция.

