

Binocrit

R_s EF

Sandoz AS

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 2000 IE/ 1 ml
(Tillhandahålls ej) (klar, färglös lösning)

Särskilt läkemedel

Medel vid anemier.

Aktiv substans:

Epoetin alfa

ATC-kod:

B03XA01

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Binocrit injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 10 000 IE/ 1 ml, 1000 IE/ 0,5 ml, 10000 IE/ml, 2000 IE/ 1 ml, 3000 IE/ 0,3 ml, 4000 IE/ 0,4 ml, 5000 IE/ 0,5 ml, 6000 IE/ 0,6 ml, 8000 IE/ 0,8 ml och 9000 IE/ 0,9 ml

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2015-07 .

Indikationer

Binocrit är avsett för behandling av symtomatisk anemi associerad med kronisk njursvikt

- hos vuxna och barn i åldern 1 till 18 år i hemodialys och vuxna patienter i peritonealdialys (se avsnitt Varningar och försiktighet).

- hos vuxna med nedsatt njurfunktion som ännu inte är i dialysbehandling för behandling av allvarlig anemi av renalt ursprung med kliniska symtom hos patienter (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Binocrit är avsett för vuxna som får kemoterapi mot solida tumörer, maligna lymfom eller multipelt myelom och där risk för ökat transfusionsbehov bedöms föreligga med hänsyn till patientens allmäntillstånd (t.ex. kardiovaskulärt status, anemi redan vid starten av kemoterapin) för behandling av anemi och för att reducera transfusionsbehovet.

Binocrit är avsett för vuxna i ett predonationsprogram för att öka mängden autologt blod . Behandlingen skall endast ges till patienter med måttlig anemi (hemoglobinkoncentration [Hb] mellan 10 och 13 g/dl [6,2 och 8,1 mmol/l] utan järnbrist) om blodbesparande åtgärder inte är tillgängliga eller otillräckliga när en stor, elektiv operation kräver en större blodvolym (4 eller fler enheter blod för kvinnor eller 5 eller fler enheter blod för män).

Binocrit är avsett för vuxna utan järnbrist som skall genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi, med risk för komplikationer i samband med transfusion för att minska risken för exponering av allogen blodtransfusion. Användningen bör begränsas till patienter med måttlig anemi (t.ex. hemoglobinkoncentration mellan 10 och 13

g/dl eller 6,2 till 8,1 mmol/l), som inte har tillgång till ett autologt predonationsprogram och med en förväntad måttlig blodförlust (900-1800 ml).

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt
- Patienter som utvecklar ren erythrocytaplasi till följd av behandling med något erytropoietin skall inte få Binocrit eller något annat erytropoietin (se avsnitt
- Okontrollerad hypertoni.
- Alla kontraindikationer som gäller för autologa predonationsprogram skall beaktas hos patienter som behandlas med Binocrit.

Användningen av Binocrit hos patienter som skall genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi och som inte deltar i ett autologt predonationsprogram, är kontraindicerat hos patienter med svår kranskärslsjukdom, perifer artär-, caroticus- eller cerebral kärlsjukdom. Detta inkluderar även patienter med nyligen genomgången hjärtinfarkt eller slaganfall.

- Operationspatienter som, oberoende av orsak, inte kan erhålla lämplig tromboprofylax.

Dosering

Behandling med Binocrit måste inledas under överinseende av läkare med erfarenhet av att behandla patienter med ovanstående indikationer.

Dosering

Alla andra orsaker till anemi (järn-, folat- eller vitamin B₁₂-brist, aluminiumförgiftning, infektion eller inflammation, blodförlust, hemolys och benmärgsfibros oberoende av orsak) skall utvärderas och behandlas innan behandlingen med epoetin alfa påbörjas, och när man beslutar att öka dosen. För att få ett optimalt svar på epoetin alfa, skall man se till att järndepåerna är tillräckliga och järntillskott skall administreras vid behov (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Behandling av symtomatisk anemi hos vuxna patienter med kronisk njursvikt:

Hos patienter med kronisk njursvikt måste läkemedlet administreras intravenöst (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Anemisymtom och följdtilstånd efter anemi kan variera med ålder, kön och samtidiga medicinska tillstånd. En läkare måste utvärdera den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd.

Rekommenderat intervall för önskad hemoglobinkoncentration är mellan 10 g/dl och 12 g/dl (6,2 till 7,5 mmol/l). Binocrit skall administreras för att höja hemoglobinet till en nivå som inte överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l).

En ökning i hemoglobin på mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod skall undvikas. Om detta inträffar skall lämpliga dosjusteringar göras enligt anvisningarna.

Eftersom hemoglobinkoncentrationen kan variera hos den enskilda patienten, kan ibland enstaka hemoglobinmätningar visa värden som ligger över eller under eftersträvat koncentrationsintervall. Variabilitet i hemoglobin skall hanteras genom dosändringar, med hänsyn tagen till koncentrationsintervallet för hemoglobin mellan 10 g/dl (6,2 mmol/l) och 12 g/dl (7,5 mmol/l).

En varaktig hemoglobinkoncentration över 12 g/dl (7,5 mmol/l) skall undvikas. Om hemoglobinet stiger med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en månad, eller om den varaktiga hemoglobinkoncentrationen överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) skall dosen Binocrit sänkas med 25 %. Om hemoglobinet överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l) skall terapin avbrytas tills hemoglobinkoncentrationen understiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) och därefter skall terapin återupptas med Binocrit i en dos om är 25 % lägre än föregående dos.

Patienterna skall kontrolleras noga för att säkerställa att lägsta godkända effektiva dos av Binocrit används för adekvat kontroll av symtomen på anemi samtidigt som en hemoglobinkoncentration under eller vid 12 g/dl (7,45 mmol/l) bibehålls.

Försiktighet ska iakttas vid ökning av doser av Binocrit hos patienter med kronisk njursvikt. Hos patienter med ett dåligt hemoglobinsvar på Binocrit bör alternativa förklaringar till det dåliga svaret övervägas (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Behandling med Binocrit delas upp i två steg – korrigerings- och underhållsfas.

Vuxna hemodialyspatienter

Korrigeringsfas:

Startdos är 50 IE/kg, intravenöst 3 gånger i veckan.

Öka eller minska dosen vid behov, med 25 IE/kg (3 gånger i veckan), till dess att önskat intervall för hemoglobinkoncentration mellan 10 g/dl och 12 g/dl (6,2 till 7,5 mmol/l) har uppnåtts (detta skall ske med minst 4 veckors intervaller).

Underhållsfas:

Den rekommenderade totala veckodosen är mellan 75 IE/kg och 300 IE/kg intravenöst.

Lämplig justering av dosen skall ske för att bibehålla hemoglobinvärdena inom önskat koncentrationsintervall mellan 10 g/dl och 12 g/dl (6,2 till 7,5 mmol/l).

Patienter med mycket lågt initialt hemoglobin (< 6 g/dl eller $< 3,75$ mmol/l) kan behöva en högre underhållsdos än patienter vars initiala anemi är mindre allvarlig (> 8 g/dl eller > 5 mmol/l).

Vuxna patienter med njursvikt som ännu inte går i dialys

Korrigeringsfas

Startdos är 50 IE/kg, intravenöst två gånger i veckan.

Underhållsfas

Rekommenderad underhållsdos är mellan 25 IE/kg och 50 IE/kg, två gånger i veckan fördelat på 2 lika stora injektioner.

Lämplig dosändring skall ske för att behålla en hemoglobinkoncentration inom önskat koncentrationsintervall mellan 10 g/dl och 12 g/dl (6,2 till 7,5 mmol/l).

Behandling av vuxna patienter med kemoterapiinducerad anemi

Anemisymtom och följdtilstånd efter anemi kan variera med ålder, kön och samlad sjukdomsburda. En läkares utvärdering av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

Binocrit skall ges till patienter med anemi (t.ex. hemoglobinkoncentration ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)).

Startdos är 150 IE/kg subkutan, 3 gånger i veckan.

Alternativt kan Binocrit administreras med en startdos på 450 IE/kg subkutan, en gång i veckan.

Lämpliga dosändringar skall ske för att behålla en hemoglobinkoncentration inom önskat koncentrationsintervall mellan 10 g/dl och 12 g/dl (6,2 till 7,5 mmol/l).

Eftersom hemoglobinkoncentrationen kan variera hos den enskilda patienten, kan ibland enstaka hemoglobinmätningar visa koncentrationer som ligger över eller under eftersträvat koncentrationsintervall. Denna variabilitet ska mötas med dosjustering med hänsyn tagen till eftersträvat

hemoglobinkoncentration mellan 10 g/dl (6,2 mmol/l) och 12 g/dl (7,5 mmol/l). Varaktig hemoglobinkoncentration som överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) skall undvikas. Nedan beskrivs riktlinjer för lämplig dosjustering när hemoglobinkoncentrationer överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l).

- Om hemoglobinkoncentrationen ökar med minst 1 g/dl (0,62 mmol/l) eller retikulocyttalet ökar $\geq 40\ 000$ celler/mikroliter över initialvärdet efter 4 veckors behandling, skall dosen bibehållas på 150 IE/kg 3 gånger i veckan eller 450 IE/kg en gång i veckan. Om hemoglobinkoncentrationen ökar med < 1 g/dl och retikulocyttalet ökar $< 40\ 000$ celler/mikroliter över initialvärdet, ökas dosen till 300 IE/kg 3 gånger i veckan.
- Om hemoglobinkoncentrationen efter ytterligare 4 veckors behandling med 300 IE/kg 3 gånger i veckan har stigit ≥ 1 g/dl ($\geq 0,62$ mmol/l) eller retikulocyttalet har ökat $\geq 40\ 000$ celler/mikroliter skall dosen bibehållas vid 300 IE/kg 3 gånger i veckan.
- Om hemoglobinkoncentrationen har stigit < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) och retikulocyttalet har ökat $< 40\ 000$ celler/mikroliter över initialvärdet kan svar inte förväntas och behandlingen bör sättas ut.

Dosjustering för att upprätthålla hemoglobinkoncentration mellan 10 g/dl och 12 g/dl (6,2 till 7,5 mmol/l)

Om hemoglobinkoncentrationen stiger med mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en månad, eller om hemoglobinkoncentrationen överstiger 12 g/dl (7,5 mmol/l), sänk dosen av Binocrit med cirka 25 till 50 %.

Om hemoglobinkoncentrationen överstiger 13 g/dl (8,1 mmol/l), skall terapin avbrytas tills hemoglobinkoncentrationen understiger 12 g/dl (7,5 mmol/l) och därefter skall terapin med Binocrit återupptas med en dos som är 25 % lägre än föregående dos.

Rekommenderad dosregim beskrivs i följande diagram:

	150 IE/kg 3 ggr/vecka eller 450 IE/kg 1ggr/vecka	
	4 veckor	
↓		↓
Retikul.ökning $\geq$ 40 000/mikroliter eller Hb-ökning $\geq$ 1 g/dl		Retikul.ökning $<$ 40 000/mikroliter och Hb-ökning $<$ 1 g/dl
↓		↓
Mål Hb ($\leq$ 12 g/dl)		300 IE/kg 3 ggr/vecka Under 4 veckor
↑		
Retikul.ökning $\geq$ 40 000/mikroliter eller Hb-ökning $\geq$ 1 g/dl		← ↓
		Retikul.ökning $<$ 40 000/mikroliter

		och Hb-ökning < 1 g/dl
		↓
		Avsluta behandlingen

Patienterna ska följas noga för att säkerställa att den lägsta godkända dosen av erytropoesstimulerande medel (ESA) används för att uppnå adekvat kontroll över symtomen på anemi.

Terapi med epoetin alfa skall fortsätta till en månad efter avslutad kemoterapi.

Behandling av vuxna operationspatienter i ett autologt predonationsprogram

Patienter med lindrig anemi (hematokrit 33 till 39 %) som behöver deponera ≥ 4 enheter blod skall behandlas med Binocrit 600 IE/kg intravenöst två gånger i veckan under 3 veckor före operationen. Binocrit ges efter det att blodet har tappats.

Behandling av vuxna patienter som skall genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi

Den rekommenderade dosen är Binocrit 600 IE/kg, administrerat subkutant varje vecka under tre veckor (dag - 21, - 14 och - 7) före operation samt på operationsdagen (dag 0).

I de fall det finns ett medicinskt behov att förkorta tiden före operation till mindre än tre veckor, skall Binocrit 300 IE/kg administreras subkutant dagligen under 10 på varandra följande

dagar, på operationsdagen och under 4 dagar omedelbart efter operationen.

Om Hb är 15 g/dl (9,38 mmol/l) eller högre preoperativt, skall administreringen av Binocrit avbrytas och inga ytterligare doser administreras.

Pediatrisk population

Behandling av symtomatisk anemi hos hemodialyspatienter med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följdtilstånd efter anemi kan variera med ålder, kön och samtidiga medicinska tillstånd. En läkares utvärdering av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

Rekommenderat intervall för hemoglobinkoncentrationen hos barn är mellan 9,5 g/dl och 11 g/dl (5,9 till 6,8 mmol/l). Binocrit skall administreras för att höja hemoglobinet till en nivå som inte överstiger 11 g/dl (6,8 mmol/l). En ökning i hemoglobin på mer än 2 g/dl (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod skall undvikas. Om detta inträffar skall lämplig dosjustering göras enligt anvisningarna.

Patienterna ska kontrolleras noga för att säkerställa att den lägsta godkända dosen av Binocrit används för att uppnå adekvat kontroll över symtomen på anemi.

Behandling med Binocrit delas upp i två steg – korrigerings- och underhållsfas

Korrigeringsfas

Startdos är 50 IE/kg intravenöst, 3 gånger i veckan.

Öka eller minska dosen vid behov, med 25 IE/kg (3 gånger i veckan), till dess att önskat intervall för

hemoglobinkoncentrationen mellan 9,5 g/dl och 11 g/dl (5,9 och 6,8 mmol/l) har uppnåtts (detta skall ske med minst 4 veckors intervaller).

Underhållsfas

Lämplig justering av dosen skall ske för att bibehålla hemoglobinnivåerna inom önskat koncentrationsintervall mellan 9,5 g/dl och 11 g/dl (5,9 till 6,8 mmol/l).

Barn under 30 kg kräver generellt en högre underhållsdos än barn över 30 kg och vuxna.

Barn med mycket lågt initialt hemoglobin ($< 6,8$ g/dl eller $< 4,25$ mmol/l) kan kräva högre underhållsdoser än patienter vars initiala hemoglobin är högre ($> 6,8$ g/dl eller $< 4,25$ mmol/l).

Behandling av barn med kemoterapiinducerad anemi

Säkerhet och effekt för epoetin alfa för barn som får kemoterapi har inte fastställts.

Behandling av barn som skall genomgå operation i ett autologt predonationsprogram

Säkerhet och effekt för epoetin alfa för barn har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Behandling av barn som skall genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi

Säkerhet och effekt för epoetin alfa för barn har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Försiktighetsåtgärder före hantering eller administrering av läkemedlet.

Före användningen skall sprutan med Binocrit tas fram och få stå tills den antar rumstemperatur. Detta tar vanligtvis mellan 15 och 30 minuter.

Liksom för alla andra injicerade läkemedel, kontrollera att lösningen inte innehåller några partiklar eller är missfärgad. Binocrit är en steril men ej konserverad produkt och är endast avsedd för engångsbruk. Administrera erforderlig mängd.

Behandling av symtomatisk anemi hos vuxna patienter med kronisk njursvikt

Binocrit skall administreras intravenöst.

Behandling av vuxna patienter med kemoterapiinducerad anemi

Binocrit skall administreras som en subkutan injektion.

Behandling av vuxna operationspatienter i ett autologt predonationsprogram

Binocrit skall administreras intravenöst.

Behandling av vuxna patienter som skall genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi

Binocrit skall administreras som en subkutan injektion.

Behandling av symtomatisk anemi hos barn med kronisk njursvikt i hemodialys

Binocrit skall administreras intravenöst.

Intravenös administrering

Administrera under minst en till fem minuter, beroende på totaldos. Hos hemodialyspatienter kan en bolusinjektion ges under dialys genom venporten i dialysslangen. Alternativt kan injektionen ges i fistelkanylen efter dialys, följt av 10 ml isoton koksaltlösning för att rensa slangen och säkra tillfredsställande injektion av läkemedlet i blodbanan (se Dosering, "Vuxna hemodialyspatienter").

Hos patienter som utvecklar influensaliknande symtom i anslutning till behandlingen, är en långsammare administrering att föredra (se avsnitt Biverkningar).

Administrera inte Binocrit som intravenös infusion eller tillsammans med andra läkemedelslösningar (se avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring för mer information).

Subkutan administrering

En maximal volym av 1 ml/injektionsställe bör generellt inte överskridas. Vid större volymer skall mer än ett injektionsställe väljas.

Injektioner skall ges i extremiteter eller främre bukvägg.

Om läkaren bedömer att patienten eller vårdgivaren säkert och effektivt kan administrera Binocrit subkutant själv, ska anvisningar om rätt dosering och administrering lämnas.

Varningar och försiktighet

Allmänna

Hos patienter som erhåller epoetin alfa bör blodtrycket mätas regelbundet och om nödvändigt, behandlas. Epoetin alfa bör ges

med försiktighet till patienter med obehandlad, otillräckligt behandlad eller dåligt reglerad hypertoni. Det kan bli nödvändigt att öka eller påbörja antihypertensiv behandling. Om blodtrycket inte kan kontrolleras skall behandlingen med epoetin alfa avbrytas.

Hypertensiv kris med encefalopati och krampanfall, vilket kräver omedelbar läkarvård och intensivvård har förekommit även under behandling med epoetin alfa hos patienter med tidigare normalt eller lågt blodtryck. Särskild uppmärksamhet bör ägnas åt plötslig huggande migränliknande huvudvärk som en möjlig varningssignal (se avsnitt Biverkningar).

Epoetin alfa bör ges med försiktighet till patienter med epilepsi, krampanfall i anamnesen eller medicinska tillstånd som förknippas med en predisposition för krampaktivitet som CNS-infektioner och hjärnmetastaser.

Epoetin alfa bör ges med försiktighet till patienter med kronisk leversvikt. Säkerhet för epoetin alfa har inte fastställts hos patienter med nedsatt leverfunktion.

En ökad förekomst av trombotiska vaskulära komplikationer har observerats hos cancerpatienter som får ESA (se avsnitt Biverkningar). Dessa omfattar venösa och arteriella trombosor och embolier (inklusive vissa med dödlig utgång), som djup ventrombos, lungemboli, retinal trombos och myokardinfarkt. Ytterligare cerebrovaskulära händelser (inklusive cerebral infarkt, cerebral blödning och övergående ischemiska attacker) har rapporterats.

Den rapporterade risken för dessa trombotiska vaskulära komplikationer ska noggrant vägas mot fördelarna av behandling

med epoetin alfa, särskilt hos patienter som redan har befintliga riskfaktorer för trombotiska vaskulära komplikationer, inklusive obesitas och trombotiska vaskulära komplikationer i anamnesen (t.ex. djup ventrombos, lungemboli och cerebrovaskulär händelse).

Hos alla patienter skall hemoglobinnivåerna noggrant övervakas på grund av den potentiella risken för tromboemboliska händelser och dödsfall om patienterna behandlas vid hemoglobinnivåer över koncentrationsintervallet för använd indikation.

En måttlig dosberoende ökning av trombocyttalet, inom normalvärdesintervall, kan ske under epoetin alfa behandling. Ökningen går tillbaka under fortsatt behandling. Dessutom har trombocytemi över normal nivå rapporterats. Trombocyttalet bör kontrolleras regelbundet under de första 8 veckorna av behandlingen.

Alla andra orsaker till anemi (järn-, folat- eller vitamin B₁₂-brist, aluminiumförgiftning, infektion eller inflammation, blodförlust, hemolys och benmärgsfibros oberoende av orsak) skall utvärderas och behandlas innan behandlingen med epoetin alfa påbörjas, och när man beslutar att öka dosen. I de flesta fall sjunker ferritinvärdena i serum samtidigt med ökningen av erytrocytvolympfraktionen. För att få ett optimalt svar på epoetin alfa, skall man se till att järndepåerna är tillräckliga och järntillskott skall administreras vid behov (se avsnitt Dosering och administrationssätt):

- För patienter med kronisk njursvikt vars serumferritinnivå är under 100 ng/ml rekommenderas ett järntillskott (elementärt järn 200 till 300 mg Fe²⁺/dag peroralt till vuxna och 100 till 200 mg Fe²⁺/dag peroralt till barn).
- För cancerpatienter vars transferrinmättnad är under 20 % rekommenderas ett peroralt järntillskott på 200 till 300 mg Fe²⁺/dag.
- För patienter i ett autologt predonationsprogram skall ett järntillskott (elementärt järn 200 mg/dag peroralt) administreras flera veckor innan predonationsprogrammet påbörjas för att uppnå höga järndepåer innan behandlingen med epoetin alfa påbörjas och under hela behandlingen med epoetin alfa.
- För patienter som skall genomgå en större elektiv ortopedisk kirurgi skall järntillskott (elementärt järn 200 mg/dag peroralt) administreras under hela behandlingen med epoetin alfa. Om möjligt skall järntillskott administreras innan behandlingen med epoetin alfa påbörjas för att uppnå adekvata järndepåer.

I mycket sällsynta fall har utveckling av eller förvärring av porfyri observerats hos patienter som behandlas med epoetin alfa. Epoetin alfa skall användas med försiktighet hos patienter med porfyri. För att förbättra spårbarheten hos erytropoesstimulerande medel (ESA), skall namnet på administrerat ESA antecknas (eller anges) tydligt i patientjournalen.

Patienter skall endast byta från ett ESA till ett annat under lämplig tillsyn.

Ren erythrocyt aplasi

Antikroppsmedierad erythrocyt aplasi har rapporterats efter månader till år av subkutan administrering av epoetin huvudsakligen hos

patienter med kronisk njursvikt. Fall har också rapporterats vid samtidig användning av ESA hos patienter med hepatit C behandlade med interferon och ribavirin. Epoetin alfa är inte godkänt för behandling av anemi förknippad med hepatit C.

Hos patienter som plötsligt utvecklar bristande behandlingseffekt definierad som minskat hemoglobinvärde (1-2 g/dl eller 0,62-1,25 mmol/l per månad) med ökande behov av transfusioner, skall retikulocytantalet bestämmas och typiska orsaker till utebliven respons undersökas (t.ex. järn-, folat- och vitamin B₁₂-brist, aluminiumförgiftning, infektion eller inflammation, blodförlust, hemolys och benmärgsfibros oberoende av orsak).

En paradoxal sänkning av hemoglobin och utveckling av svår anemi associerad med lågt antal retikulocyter skall leda till omedelbart avbrott av behandling med epoetin alfa och test av antierytropoetinantikroppar. En benmärgsundersökning skall också övervägas för diagnostik av ren erythrocytaplasi.

Ingen annan ESA-behandling skall påbörjas på grund av risken för korsreaktion

Behandling av symtomatisk anemi hos vuxna patienter och barn med kronisk njursvikt

Det finns inte tillräckliga immungenitetsdata för subkutan användning av Binocrit hos patienter som löper risk att utveckla antikroppsinducerad erythrocytaplasi, dvs. patienter med renal anemi. Hos patienter med renal anemi måste därför läkemedlet ges intravenöst.

Hos patienter med kronisk njurvikt som får epoetin alfa skall hemoglobinnivåerna mätas regelbundet tills en stabil nivå uppnås och därefter periodvis.

Hos patienter med kronisk njursvikt skall den hastighet med vilken ökningen av hemoglobin sker ligga omkring 1 g/dl (0,62 mmol/l) per månad och skall inte överstiga 2 g/dl (1,25 mmol/l) per månad för att minimera risken för förvärrad hypertoni.

Hos patienter med kronisk njursvikt skall underhållskoncentrationen av hemoglobin inte överstiga den övre gräns för koncentrationsintervallet såsom rekommenderas i avsnitt Dosering och administrationssätt. I kliniska prövningar observerades en ökad risk för dödsfall och allvarliga hjärt-kärlhändelser när ESA gavs för att uppnå ett högre koncentrationsintervall än 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Försiktighet ska iakttas vid ökning av doser av Binocrit hos patienter med kronisk njursvikt eftersom höga kumulativa epoetindoser kan vara förknippade med en ökad risk för mortalitet, allvarliga kardiovaskulära och cerebrovaskulära händelser. Hos patienter med ett dåligt hemoglobinsvar på epoetiner bör alternativa förklaringar till det dåliga svaret övervägas (se avsnitt Dosering och administrationssätt och Farmakodynamik).

Kontrollerade kliniska prövningar har inte visat några signifikanta fördelar som kan hänföras till tillförsel av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen höjs över den nivå som krävs för att kontrollera anemisyntom och undvika blodtransfusion. Vissa patienter med förlängda doseringsintervall (mindre frekvent än en gång i veckan) av epoetin alfa kan eventuellt inte

upprätthålla adekvata hemoglobinkoncentrationer (se avsnitt Farmakodynamik) och kan kräva en högre dos epoetin alfa. Hemoglobinkoncentrationer bör mätas regelbundet.

Shunttromboser har förekommit hos hemodialyspatienter, särskilt hos dem med tendens till hypotoni eller vars arteriovenösa fistlar uppvisar komplikationer (t.ex. stenoser, aneurysmer etc.). Tidig revision av shunten och trombosprofylax genom administrering av till exempel acetylsalisylsyra rekommenderas hos dessa patienter.

Hyperkalemi har observerats i enstaka fall men orsakssambandet har inte kunnat fastställas. Serumelektrolytnivåer bör monitoreras regelbundet hos patienter med kronisk njursvikt. Om man noterar höga eller stigande serumkaliumnivåer, bör man, förutom att på lämpligt sätt behandla hyperkalemin, överväga att sätta ut epoetin alfa, till dess att kaliumnivån i serum är korrigerad.

På grund av stigande erytrocytvolymfraktion kan en ökad heparindos vara nödvändig till patienter i hemodialys under behandlingen med epoetin alfa. Tilltäppning av dialyssystemet kan inträffa om inte hepariniseringen är adekvat.

Anemikorrigerig med epoetin alfa hos vuxna patienter med njursvikt som ännu inte går i dialys, leder inte till en accelererad nedsättning av njurfunktionen, baserat på hittills tillgänglig information.

Behandling av patienter med kemoterapiinducerad anemi

Hos cancerpatienter som får epoetin alfa skall hemoglobinnivåerna mätas regelbundet tills en stabil nivå uppnås och därefter periodvis.

Erytropoietiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av erythrocyter. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på ytan på ett flertal tumörceller. Som med alla tillväxtfaktorer finns det en risk att epoetiner kan stimulera tillväxten av tumörer. Ingen av flera kontrollerade studier har kunnat visa att epoetiner förbättrar den totala överlevnaden eller sänker risken för tumörprogression hos patienter med cancerassocierad anemi.

I kontrollerade kliniska studier har användningen av epoetin alfa och andra ESA lett till:

- minskad locoregional kontroll när de givits för att uppnå en högre hemoglobinkoncentrationsnivå än 14 g/dl (8,7 mmol/l) hos strålbehandlade patienter med framskriden huvud- och halscancer,
- förkortad total överlevnad och ökat antal dödsfall som hänförts till sjukdomsprogression efter 4 månader, när de givits för att nå ett hemoglobinkoncentrationsintervall på 12 till 14 g/dl (7,5 till 8,7 mmol/l) hos kemoterapibehandlade patienter med metastaserande bröstcancer,
- ökad risk för dödsfall när de givits för att uppnå en hemoglobinkoncentrationsnivå på 12 g/dl (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malignitet som fick varken kemoterapi eller strålterapi. Erytropoesstimulerande medel är inte indicerade för användning till denna patientpopulation.

Mot bakgrund av det ovanstående skall blodtransfusion i vissa kliniska situationer vara den föredragna behandlingen för anemi hos patienter med cancer. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietinbehandling skall grundas på en nytta-riskbedömning, i

vilken den enskilda patienten deltar och som tar hänsyn till den aktuella kliniska kontexten. Faktorer som skall beaktas i denna bedömning skall inbegripa typ av tumör och tumörens stadium; graden av anemi, förväntad livslängd; miljön i vilken patienten behandlas; och patientens preferenser (se avsnitt Farmakodynamik).

Vid beslut om lämpligheten av behandling med epoetin alfa hos cancerpatienter som får kemoterapi (patienter som riskerar transfusioner) skall hänsyn tas till fördröjningen på 2-3 veckor mellan administreringen av ESA och förekomsten av erythropoietin-inducerade röda blodkroppar.

Operationspatienter i ett autologt predonationsprogram

Alla varningar och försiktighetsmått i samband med autologa predonationsprogram, särskilt rutinmässig volymersättning, skall iakttas.

Patienter som skall genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi

God blodhanteringspraxis bör alltid användas i samband med kirurgi.

Patienter som skall genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi skall ges lämplig trombosprofylax, eftersom trombosor och andra vaskulära komplikationer kan inträffa hos opererade patienter. Detta gäller speciellt dem med underliggande hjärtkärlsjukdom. Särskild försiktighet ska även iakttas för patienter predisponerade för bildning av djup ventrombos. Dessutom kan en ökad risk för postoperativa trombovaskulära komplikationer inte uteslutas vid behandling med epoetin alfa hos patienter med ett initialt Hb > 13

g/dl (> 8,1 mmol/l). Epoetin alfa bör därför inte användas hos patienter med ett initialt hemoglobinvärde > 13 g/dl (> 8,1 mmol/l).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per förfylld spruta, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Interaktioner

Det finns inga bevis som indikerar att behandling med epoetin alfa ändrar metabolismen av andra läkemedel.

Läkemedel som minskar erytropoes kan minska svaret på epoetin alfa.

Eftersom ciklosporin binds till erythrocyter, finns en potential för läkemedelsinteraktion. Om epoetin alfa ges samtidigt med ciklosporin, skall blodkoncentrationen av ciklosporin kontrolleras och dosen av ciklosporin bör justeras när hematokritvärdet stiger.

Det finns inga bevis som indikerar en interaktion mellan epoetin alfa och granulocytkolonistimulerande faktor (G-CSF) eller granulocyt-makrofagkolonistimulerande faktor (GM-CSF) med hänsyn till hematologisk differentiering eller proliferation av tumörbiopsier *in vitro*.

Hos kvinnliga vuxna patienter med metastaserande bröstcancer hade samtidig subkutan administrering av 40 000 IE/ml epoetin alfa och trastuzumab 6 mg/kg ingen effekt på farmakokinetiken för trastuzumab.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av epoetin alfa i gravida kvinnor. Djurstudier har visat på reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Som en konsekvens skall epoetin alfa ges under graviditet först då den förväntade nyttan uppväger den potentiella risken för fostret. Användning av epoetin alfa rekommenderas inte till gravida operationspatienter som deltar i ett autologt predonationsprogram.

Amning

Det är okänt om exogent epoetin alfa utsöndras i bröstmjölk. Epoetin alfa skall användas med försiktighet hos ammande kvinnor. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med epoetin alfa efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Användning av epoetin alfa rekommenderas inte till ammande operationspatienter som deltar i ett autologt predonationsprogram.

Fertilitet

Det finns inga studier som bedömer den eventuella effekten av epoetin alfa på fertiliteten hos män eller kvinnor.

Trafik

Inga studier har utförts avseende effekten på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Binocrit har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den vanligaste läkemedelsbiverkningen under behandling med epoetin alfa en dosberoende höjning av blodtrycket eller förvärrad befintlig hypertoni. Blodtrycket skall kontrolleras, särskilt i början av behandlingen (se avsnitt Varningar och försiktighet).

De vanligaste läkemedelsbiverkningar som observerats i kliniska prövningar med epoetin alfa är diarré, illamående, kräkningar, pyrexia och huvudvärk. Influensaliknande sjukdom kan förekomma, särskilt i början av behandlingen.

Trånga luftvägar, vilket omfattar trånga övre luftvägar, nästäppa och nasofaryngit, har rapporterats i studier med förlängda doseringsintervall hos vuxna patienter med nedsatt njurfunktion och som ännu inte behandlas med dialys.

En ökad incidens av trombotiska vaskulära komplikationer har observerats hos patienter som får ESA (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Biverkningar i tabellform

Av totalt 3 262 patienter i 23 randomiserade, dubbelblinda studier kontrollerade mot placebo eller standardvård, utvärderades den totala säkerhetsprofilen för epoetin alfa hos 1 922 patienter med anemi. Dessa omfattar 228 patienter med kronisk njursvikt behandlade med epoetin alfa i 4 studier av kronisk njursvikt (2 studier i predialys [N = 131 exponerade patienter med kronisk njursvikt] och 2 i dialys [N = 97 exponerade patienter med kronisk

njursvikt]; 1 404 exponerade cancerpatienter i 16 studier av anemi på grund av kemoterapi; 147 exponerade patienter i 2 studier av autolog blodgivning och 213 exponerade patienter i 1 studie av den perioperativa perioden. Läkemedelsbiverkningar rapporterade hos $\geq 1\%$ av patienterna behandlade med epoetin alfa i dessa studier visas i tabellen nedan.

Frekvensberäkning: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens					
	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
<i>Blodet och lymf systemet</i>					Erythropo etinantik roppsme dierad ren erytrocyt aplasi ^{1,4} Tromboc ytemi ¹	
<i>Metaboli sm och n utrition</i>			Hyperkal emi ²			

<i>Immunsystemet</i>						Anafylaktisk reaktion ⁴ , Överkänslighet ⁴
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>		Huvudvärk	Konvulsioner			
<i>Blodkärl</i>		Venösa och arteriella trombos ³ , Hypertoni				Hypertensiv kris ⁴
<i>Andningsvägar, bröstkor^g och mediastinum</i>		Hosta	Trånga luftvägar			
<i>Magtarmkanalen</i>	Diarré, Illamående, Kräkningar					
		Utslag				Angioneurotiskt

<i>Hud och subkutan vävnad</i>						ödem ⁴ , urticaria ⁴
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>		Artralgi, Skelettsmärtor, Myalgi, Extremitetssmärta				
<i>Medfödda och/eller genetiska störningar</i>						Porfyri ⁴
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administrationsstället</i>	Pyrexia	Frossa, Influensa liknande sjukdom, Reaktion på injektionsstället, Perifert ödem				Ineffektivt läkemedel ⁴

¹ Identifierad efter godkännande för försäljning och frekvenskategori beräknad med spontana rapporter

² Vanlig vid dialys

³ Inkluderar arteriella och venösa, dödliga och icke-dödliga händelser som djup ventrombos, lungemboli, retinal trombos, arteriell trombos (inklusive myokardinfarkt), cerebrovaskulära händelser (inklusive cerebral infarkt och cerebral blödning), övergående ischemiska attacker och shunttrombos (inklusive dialysutrustning) och trombos i arteriovenösa shuntaneurysmer

⁴ Se avsnitten nedan och/eller avsnitt Varningar och försiktighet

Beskrivning av valda biverkningar

Överkänslighetsreaktioner inklusive fall av utslag (inklusive urticaria), anafylaktiska reaktioner och angioneurotiskt ödem har rapporterats (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Hypertensiv kris med encefalopati och krampanfall, vilket kräver omedelbar läkarvård och intensivvård har förekommit även under behandling med epoetin alfa hos patienter med tidigare normalt eller lågt blodtryck. Särskild uppmärksamhet bör ägnas åt plötslig huggande migränliknande huvudvärk som en möjlig varningssignal (se avsnitt Varningar och försiktighet).

I mycket sällsynta fall (< 1/10 000 fall per patientår) har antikroppsmedierad ren erythrocytaplasi rapporterats efter flera månaders till års behandling med epoetin alfa (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Pediatriisk population med kronisk njursvikt i hemodialys

Exponeringen av pediatriiska patienter med kronisk njursvikt i kliniska studier och efter godkännande för försäljning är begränsad.

Inga specifika pediatrika biverkningar anges i tabellen ovan, och inget som inte stämt överens med bakomliggande sjukdom har rapporterats hos denna population.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Den terapeutiska bredden för epoetin alfa är mycket vid.

Överdoser med epoetin alfa kan ge förstärkta erytropoietinframkallade farmakologiska effekter. Flebotomi kan utföras vid extremt höga hemoglobinnivåer. Ytterligare stödjande vård bör ges, om nödvändigt.

Farmakodynamik

Binocrit tillhör gruppen "biosimilars". Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

Verkningsmekanism

Erythropoietin (EPO) är ett glykoproteinhormon som primärt produceras i njurarna som svar på syrebrist och är den viktigaste regulatorn för produktionen av röda blodkroppar. EPO deltar i alla faser av erytroid utveckling och har sin huvudsakliga effekt på erytroida stamceller. Efter att EPO binder till sin receptor på cellytan aktiveras signaltransduktion som interfererar med apoptos och stimulerar erytroid cellproliferation.

Rekombinant human EPO (epoetin alfa), uttryckt i äggstocksceller från kinesisk hamster, har en aminosyrasekvens på 165 som är identisk med humant EPO i urin; de två är omöjliga att särskilja i funktionella analysmodeller. Erythropoietins molekylvikt är 32 000 till 40 000 dalton.

Erythropoietin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erythropoietinreceptorer kan uttryckas på ytan av olika typer av tumörceller.

Farmakodynamisk effekt

Friska frivilliga

Efter enkeldoser (20 000 till 160 000 IE subkutan) av epoetin alfa sågs ett dosberoende svar för de undersökta farmakodynamiska markörerna inklusive retikulyocyter, röda blodkroppar och hemoglobin. En tydlig koncentration-tidsprofil med max och återgång till baseline observerades för förändringar i procentandelen retikulyocyter. En mindre tydlig profil sågs för röda blodkroppar och hemoglobin. Generellt ökade alla farmakodynamiska markörer linjärt med dos och maximalt svar uppnåddes vid de högsta dosnivåerna.

Ytterligare farmakodynamiska studier undersökte 40 000 IE en gång i veckan jämfört med 150 IE/kg 3 gånger i veckan. Trots skillnader i koncentration-tidsprofilerna var det farmakodynamiska svaret (mätt som förändring i procentandelen retikulocyter, hemoglobin och totalt antal röda blodkroppar) likartat för dessa behandlingar. Ytterligare studier jämförde behandling med epoetin alfa 40 000 IE en gång i veckan med doser mellan 80 000 och 120 000 IE subkutant varannan vecka. Baserat på resultatet av dessa farmakodynamikstudier på friska individer verkar behandling med 40 000 IE en gång i veckan totalt sett vara effektivare för att producera röda blodkroppar än behandling varannan vecka, trots att liknande retikulocytoproduktion sågs vid dosering en gång i veckan och varannan vecka.

Kronisk njursvikt

Epoetin alfa har visat sig stimulera erytropoes hos anemiska patienter med kronisk njursvikt, inklusive dialys- och predialyspatienter. Det första beviset på ett epoetin alfa-svar är en ökning av retikulocytantalet inom 10 dagar, följt av ökningar av antalet röda blodkroppar, hemoglobin och hematokrit, vanligtvis inom 2 till 6 veckor. Hemoglobinsvaret varierar mellan patienter och kan påverkas av järndepåer och förekomst av samtidiga medicinska problem.

Kemoterapiinducerad anemi

Epoetin alfa administrerat 3 gånger i veckan eller 1 gång i veckan har visat sig öka hemoglobin och minska behovet av blodtransfusioner efter den första behandlingsmånaden hos cancerpatienter med anemi som får kemoterapi.

I ett studie jämfördes doseringen 150 IE/kg 3 gånger i veckan och 40 000 IE 1 gång i veckan hos friska individer och cancerpatienter med anemi, och tidsprofilen för förändring av procentandelen retikulocyter, hemoglobin och totalt antal röda blodkroppar var likartad för de två doseringsregimerna hos både friska individer och cancerpatienter med anemi. AUC för respektive farmakodynamisk parameter var likartad för 150 IE/kg 3 gånger i veckan och 40 000 IE 1 gång i veckan hos både friska individer och cancerpatienter med anemi.

Vuxna operationspatienter i ett autologt predonationsprogram

Epoetin alfa har visat sig stimulera produktionen av röda blodkroppar för att förbättra autolog blodinsamling och för att begränsa sänkningen av hemoglobin hos vuxna patienter som ska genomgå större elektiv operation och som inte förväntas deponera sitt totala perioperativa blodbehov. Störst effekter observerades hos patienter med lågt hemoglobin (≤ 13 g/dl).

Behandling av vuxna patienter som skall genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi

Hos patienter som skall genomgå större elektiv ortopedisk operation med ett hemoglobin på > 10 till ≤ 13 g/dl före behandling, har epoetin alfa visat sig minska risken att få allogena transfusioner och påskynda erytroid återhämtning (ökade hemoglobinnivåer, hematokritnivåer och retikulocytantal).

Klinisk effekt och säkerhet

Kronisk njursvikt

Epoetin alfa har studerats i kliniska studier på vuxna patienter med anemi och kronisk njursvikt, inklusive hemodialys- och predialyspatienter, för att behandla anemi och bibehålla hematokritkoncentration på målintervall mellan 30 och 36 %.

I kliniska studier med startdoser på 50 till 150 IE/kg 3 gånger i veckan svarade cirka 95 % av alla patienter med en kliniskt signifikant ökning av hematokrit. Efter ungefär två månaders behandling var praktiskt taget alla patienter transfusionsoberoende. När hematokritmålet uppnått justerades underhållsdosen individuellt för varje patient.

I de tre största kliniska studierna utförda på vuxna patienter i dialys var medianvärdet för den underhållsdos som var nödvändig för att bibehålla hematokrit mellan 30 och 36 % cirka 75 IE/kg administrerat 3 gånger i veckan.

En dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie av livskvalitet hos patienter med kronisk njursvikt i hemodialys visade en kliniskt och statistiskt signifikant förbättring hos patienter behandlade med epoetin alfa jämfört med placebogrupper när trötthet, fysiska symtom, förhållanden och depression (Kidney Disease Questionnaire) mättes efter sex månaders behandling. Patienter i gruppen behandlad med epoetin alfa inkluderades också i en öppen förlängningsstudie som visade att deras livskvalitet kvarstod under ytterligare 12 månader.

Vuxna patienter med njursvikt som ännu inte går i dialys

I kliniska studier utförda på patienter med kronisk njursvikt som inte gick i dialys och som behandlades med epoetin alfa var den genomsnittliga behandlingsduration nästan fem månader. Dessa

patienter svarade på behandling med epoetin alfa på ett liknande sätt som det som setts hos dialyspatienter. Patienter med kronisk njursvikt som inte gick i dialys visade en dosberoende och varaktig ökning av hematokrit när epoetin alfa administrerades antingen intravenöst eller subkutant. Dessutom visade sig doser av epoetin alfa mellan 75 och 150 IE/kg i veckan bibehålla hematokrit mellan 36 och 38 % i upp till sex månader.

I 2 studier med ett utökat doseringsintervall av epoetin alfa (3 gånger i veckan, en gång i veckan, en gång varannan vecka och en gång var 4:e vecka) bibehöll inte vissa patienter med längre doseringsintervall adekvata hemoglobinnivåer och uppnådde protokolldefinierade hemoglobinkriterier för avbrott (0 % i gruppen en gång i veckan, 3,7 % i gruppen en gång varannan vecka och 3,3 % i gruppen en gång var 4:e vecka).

En randomiserad, prospektiv studie utvärderades 1 432 patienter med anemi och kronisk njursvikt som inte gick i dialys. Patienterna fick behandling med epoetin alfa med målet att bibehålla hemoglobinnivån på 13,5 g/dl (högre än den rekommenderade hemoglobinkoncentrationen) eller 11,3 g/dl. Hos 125 (18 %) av de 715 patienterna i gruppen med högre hemoglobin inträffade en större kardiovaskulär händelse (dödsfall, myokardinfarkt, stroke eller sjukhusinläggning för hjärtsvikt) jämfört med 97 (14 %) av de 717 patienterna i gruppen med lägre hemoglobin (riskkvot [HR] 1,3, 95 % CI; 1,0; 1,7, $p = 0,03$).

Behandling av patienter med kemoterapiinducerad anemi

Epoetin alfa har studerats i kliniska studier på vuxna cancerpatienter med anemi och lymfoida och solida tumörer och patienter behandlade med olika kemoterapiregimer, inklusive

platinum- och icke-platinumbaserade behandlingar. I dessa studier visade sig epoetin alfa administrerat 3 gånger i veckan och en gång i veckan öka hemoglobin och minska transfusionsbehovet efter den första månaden hos cancerpatienter med anemi. I vissa studier följdes den dubbelblinda fasen av en öppen fas under vilken samtliga patienterna fick epoetin alfa, och en bibehållen effekt observerades.

Tillgängliga bevis tyder på att patienter med hematologiska maligniteter och solida tumörer svarar likadant på behandling med epoetin alfa och att patienter med eller utan tumörinfiltrat i benmärgen svarar likadant på behandling med epoetin alfa. Jämförbar intensitet i kemoterapi mellan epoetin alfa- och placebogrupperna i kemoterapistudierna påvisades genom en likartad AUC-kurva för neutrofiler hos patienter behandlade med epoetin alfa och patienter behandlade med placebo, samt genom att en likartad andel patienter i grupperna behandlade med epoetin alfa respektive placebo hade sänkningar av det absoluta neutrofiltalet till under 1 000 och 500 celler/ μ l.

I en prospektiv, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie gjord på 375 anemiska patienter, med varierande icke-myeloiska maligniteter och som inte fick platinumbaserad kemoterapi, sågs en signifikant reduktion av anemirelaterade följsjukdomar (t.ex. trötthet, krafterlöshet och minskad aktivitet). Mätningarna gjordes med följande instrument och skalor: den generella skalan av Functional Assessment of Cancer Therapy -Anemia (FACT-An), trötthetsskalan av FACT-An och Cancer Linear Analogue Scale (CLAS). Två andra mindre, randomiserade,

placebokontrollerade studier visade ingen signifikant förbättring av livskvalitetparametrarna på EORTC-QLQ-C30 skalan respektive CLAS.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier på totalt 2 833 patienter, varav fyra var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Studierna antingen rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi (två studier) eller använde patientpopulationer hos vilka ESA inte är indicerade: anemi hos cancerpatienter som inte får kemoterapi och huvud- och halscancer hos patienter som får radioterapi. Önskad hemoglobinkoncentrationsnivå i två studier var > 13 g/dl (8,1 mmol/l); i de övriga tre studierna var målet 12 till 14 g/dl (7,5 till 8,7 mmol/l). I den öppna studien fanns det ingen skillnad i total överlevnad mellan de patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoietin och kontrollerna. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoten för total överlevnad på mellan 1,25 och 2,47 till kontrollernas fördel. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig ökning av mortaliteten hos de patienter med anemi kopplad till olika vanliga cancerformer som fått rekombinant humant erytropoietin jämfört med kontrollerna. Resultatet för total överlevnad i prövningarna kunde inte förklaras tillfredsställande med skillnaderna i incidens av trombos och relaterade komplikationer mellan dem som givits humant erytropoietin och dem i kontrollgruppen.

En dataanalys på patientnivå har också utförts på fler än 13 900 cancerpatienter (behandlade med kemoterapi, strålterapi, kemoterapi och strålterapi eller ingen behandling) som deltog i 53 kontrollerade kliniska prövningar med flera epoetinpreparat. Metaanalys av totala överlevnadsdata gav en punktskattning av

riskkvoten på 1,06 till förmån för kontrollerna (95 % CI: 1,00, 1,12; 53 prövningar och 13 933 patienter) och för cancerpatienterna som fick kemoterapi var riskkvoten för total överlevnad 1,04 (95 % CI: 0,97, 1,11; 38 prövningar och 10 441 patienter). Metaanalyser tyder också konsekvent på en signifikant ökad relativ risk för tromboemboliska händelser hos cancerpatienter som får rekombinant humant erytropoetin (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Autologt predonationsprogram

Effekten av epoetin alfa för att underlätta autolog blodgivning hos patienter med lågt hematokrit (≤ 39 % utan underliggande anemi på grund av järnbrist) med planerad större ortopedisk kirurgi utvärderades i en dubbelblind, placebokontrollerad studie med 204 patienter, och en enkelblind placebokontrollerad studie med 55 patienter.

I den dubbelblinda studien behandlades patienter med epoetin alfa 600 IE/kg eller placebo intravenöst en gång dagligen var 3:e till var 4:e dag i tre veckor (totalt 6 doser). I genomsnitt kunde patienter behandlade med epoetin alfa deponera signifikant fler enheter blod (4,5 enheter) än patienter behandlade med placebo (3,0 enheter).

I den enkelblinda studien behandlades patienter med epoetin alfa 300 IE/kg eller 600 IE/kg eller placebo intravenöst en gång dagligen var 3:e till var 4:e dag i tre veckor (totalt 6 doser). Patienter behandlade med epoetin alfa kunde också deponera fler enheter blod (epoetin alfa 300 IE/kg = 4,4 enheter; epoetin alfa 600 IE/kg = 4,7 enheter) än patienter behandlade med placebo (2,9 enheter).

Behandling med epoetin alfa minskade risken för exponering av allogent blod med 50 % jämfört med patienter som inte fått epoetin alfa.

Större elektiv ortopedisk kirurgi

Effekten av epoetin alfa (300 IE/kg eller 100 IE/kg) på exponering av allogen blodtransfusion utvärderades i en placebokontrollerad, dubbelblind klinisk studie på vuxna patienter utan järnbrist med planerad större elektiv ortopedisk höftleds- eller knäkirurgi. Epoetin alfa administrerades subkutan i 10 dagar före operationen, på operationsdagen och i fyra dagar efter operationen. Patienterna stratifierades enligt hemoglobinvärdet vid baseline (≤ 10 g/dl, > 10 till ≤ 13 g/dl och > 13 g/dl).

Epoetin alfa 300 IE/kg minskade signifikant risken för allogen transfusion hos patienter med hemoglobin > 10 till ≤ 13 g/dl före behandling. Sexton procent av patienterna behandlade med epoetin alfa 300 IE/kg, 23 % behandlade med epoetin alfa 100 IE/kg och 45 % behandlade med placebo behövde transfusion.

I en öppen parallellgruppstudie med vuxna patienter utan järnbrist med hemoglobin ≥ 10 till ≤ 13 g/dl före behandling med planerad större ortopedisk höftleds- eller knäkirurgi jämfördes epoetin alfa 300 IE/kg subkutan dagligen i 10 dagar före operationen och fyra dagar efter operationen, med epoetin alfa 600 IE/kg subkutan en gång i veckan i 3 veckor före operationen och på operationsdagen.

Från förbehandling till före operation var den genomsnittliga ökningen av hemoglobin i gruppen som fick 600 IE/kg (1,44 g/dl) i veckan dubbelt så stor som den som observerades i gruppen som fick 300 IE/kg (0,73 g/dl) per dag. De genomsnittliga

hemoglobinvärdena var liknande för de två behandlingsgrupperna under hela den postoperativa perioden.

Det erytropoetiska svar som observerades i båda behandlingsgrupperna resulterade i likartat antal transfusioner (16 % i gruppen som fick 600 IE/kg/vecka och 20 % i gruppen som fick 300 IE/kg/dag).

Pediatrik population

Kronisk njursvikt

Epoetin alfa utvärderades i en öppen, icke-randomiserad 52 veckor lång klinisk studie med öppet dosspann på barn med kronisk njursvikt i hemodialys. Patienterna i studien hade en medianålder på 11,6 år (0,5 till 20,1 år).

Epoetin alfa administrerades med 75 IE/kg/vecka intravenöst fördelat på 2 eller 3 doser efter dialys, titrerade med 75 IE/kg/vecka i 4-veckorsintervaller (upp till maximalt 300 IE/kg/vecka) för att uppnå en hemoglobinökning på 1 g/dl/månad. Intervallet för den önskade hemoglobinkoncentrationen var 9,6 till 11,2 g/dl. Åttioen procent av patienterna uppnådde hemoglobinkoncentrationsnivån. Mediantiden till målet var 11 veckor och mediandosen när målet uppnåddes var 150 IE/kg/vecka. Av patienterna som nådde målet fick 90 % doseringen 3 gånger i veckan.

Efter 52 veckor var 57 % av patienterna kvar i studien och fick en mediandos på 200 IE/kg/vecka.

Poolade post hoc-analyser av kliniska studier av ESA har utförts på patienter med kronisk njursvikt (patienter i dialys, patienter som inte är i dialys, patienter med och utan diabetes). En tendens mot

ökade riskestimat för mortalitet oavsett orsak, kardiovaskulära och cerebrovaskulära händelser förknippade med högre kumulativa ESA-doser oberoende av diabetes- eller dialysstatus observerades (se avsnitt Dosering och administrationssätt och Varningar och försiktighet).

Farmakokinetik

Absorption

Efter subkutan administrering når serumnivåerna av epoetin alfa en topp mellan 12 och 18 timmar efter dosering. Ingen ackumulering sker efter upprepade dosering av 600 IE/kg subkutant varje vecka.

Den absoluta biotillgängligheten av epoetin alfa för subkutan injektion är cirka 20 % hos friska individer.

Distribution

Den genomsnittliga distributionsvolymen var 49,3 ml/kg efter intravenösa doser på 50 och 100 IE/kg till friska individer. Efter intravenös administrering av epoetin alfa till patienter med kronisk njursvikt varierade distributionsvolymen mellan 57 och 107 ml/kg efter en enkeldos (12 IE/kg) respektive mellan 42 och 64 ml/kg efter upprepade dosering (48-192 IE/kg). Distributionsvolymen är således något högre än plasmavolymen.

Eliminering

Halveringstiden för epoetin alfa efter upprepade intravenösa doser är omkring 4 timmar hos friska individer.

Halveringstiden efter subkutan administration beräknas till omkring 24 timmar hos friska individer.

Genomsnittlig CL/F för doseringsregimerna 150 IE/kg 3 gånger i veckan respektive 40 000 IE en gång i veckan var 31,2 respektive 12,6 ml/tim/kg hos friska individer. Genomsnittlig CL/F för doseringsregimerna 150 IE/kg 3 gånger i veckan respektive 40 000 IE i veckan hos cancerpatienter med anemi var 45,8 respektive 11,3 ml/tim/kg. Hos de flesta cancerpatienter med anemi som fick cyklisk kemoterapi var CL/F lägre efter subkutana doser om 40 000 IE en gång i veckan och 150 IE/kg 3 gånger i veckan jämfört med värdena för friska individer.

Linjäritet/icke-linjäritet

En dosproportionell ökning av nivåerna av epoetin alfa i serum observerades hos friska individer efter intravenös administrering av 150 och 300 IE/kg 3 gånger i veckan. Administrering av enkeldoser om 300 till 2 400 IE/kg subkutant epoetin alfa visade ett linjärt förhållande mellan genomsnittligt C_{max} och dos samt mellan genomsnittlig AUC och dos. Ett omvänt förhållande mellan skenbar clearance och dos noterades hos friska individer.

I studier för att undersöka utökning av dosintervallet (40 000 IE en gång i veckan och 80 000, 100 000 och 120 000 IE varannan vecka), observerades ett linjärt men icke-dosproportionellt förhållande mellan genomsnittligt C_{max} och dos samt mellan genomsnittlig AUC och dos vid steady state.

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden

Epoetin alfa uppvisar en dosrelaterad effekt på hematologiska parametrar som är oberoende av administreringsväg.

Pediatrisk population

En halveringstid på cirka 6,2 till 8,7 timmar har rapporterats hos barn med kronisk njursvikt efter upprepade intravenösa administreringar av epoetin alfa. Den farmakokinetiska profilen för epoetin alfa hos barn och ungdomar tycks likna den hos vuxna.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med kronisk njursvikt är halveringstiden för intravenöst administrerat epoetin alfa något förlängd, cirka 5 timmar, jämfört med den hos friska individer.

Prekliniska uppgifter

I toxicitetsstudier med upprepade doseringar hos hund och råttor, men inte på apa, var behandlingen med epoetin alfa associerad med subklinisk benmärgsfibros. Benmärgsfibros är en känd komplikation till kronisk njurinsufficiens hos människor och kan möjligtvis relateras till sekundär hyperparatyreoidism eller till okända faktorer. Incidensen av benmärgsfibros ökade inte i en studie av hemodialyspatienter, behandlade med epoetin alfa i tre år, när de jämfördes med en matchad kontrollgrupp av dialyspatienter, som inte blivit behandlade med epoetin alfa.

Epoetin alfa inducerar inte bakteriell genmutation (Ames test), kromosomala avvikelser i mammalieceller, mikrokärnor hos möss eller genmutation vid HGPRT lokus.

Långtidsstudier av karcinogenicitet har inte utförts. Motsägelsefulla rapporter i litteraturen, baserade på *in vitro*-fynd från humana tumörprover, tyder på att erytropoietiner kan verka som tillväxtfaktor för tumörer. Detta är av oviss signifikans när det gäller den kliniska situationen.

I cellodlingar av humana benmärgsceller stimulerar epoetin alfa särskilt erytropoes och påverkar inte leukopoes. Cytotoxiska effekter av epoetin alfa på benmärgsceller kunde inte detekteras. I djurstudier har epoetin alfa visats ge minskad födelsevikt, fördröjd förbening och ökad fosterdödlighet vid veckodoser på cirka 20 gånger den rekommenderade humana veckodosen. Dessa förändringar förmodas vara sekundära till minskad maternell viktökning och signifikansen för människa vid terapeutiska dosnivåer är inte känd.

Innehåll

Binocrit 1000 IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning, i en förfylld spruta
Varje ml av lösningen innehåller 2000 IE epoetin alfa* motsvarande 16,8 mikrogram per ml. En förfylld spruta med 0,5 ml innehåller 1000 internationella enheter (IE) motsvarande 8,4 mikrogram epoetin alfa.

Binocrit 2000 IE/1 ml injektionsvätska, lösning, i en förfylld spruta
Varje ml av lösningen innehåller 2000 IE epoetin alfa* motsvarande 16,8 mikrogram per ml. En förfylld spruta med 1 ml innehåller 2000 internationella enheter (IE) motsvarande 16,8 mikrogram epoetin alfa

Binocrit 3000 IE/0,3 ml injektionsvätska, lösning, i en förfylld spruta

Varje ml av lösningen innehåller 10000 IE epoetin alfa*
motsvarande 84,0 mikrogram per ml. En förfylld spruta med 0,3 ml
innehåller 3000 internationella enheter (IE) motsvarande 25,2
mikrogram epoetin alfa

Binocrit 4000 IE/0,4 ml injektionsvätska, lösning, i en förfylld spruta
Varje ml av lösningen innehåller 10000 IE epoetin alfa*
motsvarande 84,0 mikrogram per ml. En förfylld spruta med 0,4 ml
innehåller 4000 internationella enheter (IE) motsvarande 33,6
mikrogram epoetin alfa

Binocrit 5000 IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning, i en förfylld spruta
Varje ml av lösningen innehåller 10000 IE epoetin alfa*
motsvarande 84,0 mikrogram per ml. En förfylld spruta med 0,5 ml
innehåller 5000 internationella enheter (IE) motsvarande 42,0
mikrogram epoetin alfa

Binocrit 6000 IE/0,6 ml injektionsvätska, lösning, i en förfylld spruta
Varje ml av lösningen innehåller 10000 IE epoetin alfa*
motsvarande 84,0 mikrogram per ml. En förfylld spruta med 0,6 ml
innehåller 6000 internationella enheter (IE) motsvarande 50,4
mikrogram epoetin alfa

Binocrit 7000 IE/0,7 ml injektionsvätska, lösning, i en förfylld spruta
Varje ml av lösningen innehåller 10000 IE epoetin alfa*
motsvarande 84,0 mikrogram per ml. En förfylld spruta med 0,7 ml
innehåller 7000 internationella enheter (IE) motsvarande 58,8
mikrogram epoetin alfa

Binocrit 8000 IE/0,8 ml injektionsvätska, lösning, i en förfylld spruta

Varje ml av lösningen innehåller 10000 IE epoetin alfa* motsvarande 84,0 mikrogram per ml. En förfylld spruta med 0,8 ml innehåller 8000 internationella enheter (IE) motsvarande 67,2 mikrogram epoetin alfa

Binocrit 9000 IE/0,9 ml injektionsvätska, lösning, i en förfylld spruta
Varje ml av lösningen innehåller 10000 IE epoetin alfa* motsvarande 84,0 mikrogram per ml. En förfylld spruta med 0,9 ml innehåller 9000 internationella enheter (IE) motsvarande 75,6 mikrogram epoetin alfa

Binocrit 10000 IE/1 ml injektionsvätska, lösning, i en förfylld spruta
Varje ml av lösningen innehåller 10000 IE epoetin alfa* motsvarande 84,0 mikrogram per ml. En förfylld spruta med 1 ml innehåller 10000 internationella enheter (IE) motsvarande 84,0 mikrogram epoetin alfa

* Producerad i celllinje från äggstockar på kinesisk hamster (CHO) med rekombinant DNA-teknik

Förteckning över hjälpämnen:

Natriumdivätefosfatdihydrat, dinatriumfosfatdihydrat, natriumklorid, glycin, polysorbat 80, vatten för injektionsvätskor, saltsyra (för pH justering), natriumhydroxid (för pH justering).

Blandbarhet

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel.

Hållbarhet, förvaring och hantering

2 år

Förvaras och transporteras kallt (2°C-8°C). Detta temperaturintervall ska noggrant bibehållas fram till administrering till patienten.

För användning i öppenvård kan läkemedlet tas ut från kylskåpet, utan att ersättas, under maximalt 3 dagar vid högst 25 °C. Om läkemedlet inte har använts vid utgången av denna period ska det kasseras.

Får ej frysas eller skakas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

För användning i öppenvård kan patienten ta ut Binocrit från kylskåpet och förvara det vid högst 25°C under en enstaka period på upp till 3 dagar.

Binocrit skall inte användas och skall kasseras

- om vätskan är missfärgad eller om du kan se partiklar flyta i den,
- om förpackningen är bruten,
- om du vet eller tror att den av misstag varit fryst, eller
- om det har varit fel på kylskåpet.

Den förfyllda sprutan är färdig att användas (se avsnitt Dosering och administrationssätt). Den förfyllda sprutan ska inte skakas. Sprutorna är präglade med graderingsringar för att möjliggöra delanvändning vid behov. Varje graderingsring motsvarar en volym om 0,1 ml. Produkten är endast avsedd för engångsbruk. Ta endast en dos Binocrit från varje spruta och kassera oönskad lösning före injektion.

Användning av förfylld spruta med nålskydd

Nålens säkerhetsskydd täcker nålen efter injektion för att förhindra nålstickskada. Detta påverkar inte normal hantering av sprutan. Tryck in kolven långsamt och jämnt tills hela dosen har injicerats och kolven inte kan tryckas in ytterligare. Samtidigt som trycket på kolven bibehålls, avlägsnas sprutan från patienten. Nålens säkerhetsskydd täcker nålen när kolven släpps.

Användning av förfylld spruta utan nålskydd

Administrera dosen på brukligt sätt.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 10 000 IE/ 1 ml klar, färglös lösning

6 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 1000 IE/ 0,5 ml klar, färglös lösning

6 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 10000 IE/ml klar, färglös vätska

6 x 0,7 milliliter förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 2000 IE/ 1 ml klar, färglös lösning

6 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 3000 IE/ 0,3 ml klar,

färglös lösning

6 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 4000 IE/ 0,4 ml klar,

färglös lösning

6 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 5000 IE/ 0,5 ml klar,

färglös lösning

6 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 6000 IE/ 0,6 ml klar,

färglös lösning

6 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 8000 IE/ 0,8 ml klar,

färglös lösning

1 x 6 styck förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 9000 IE/ 0,9 ml klar,

färglös vätska

6 x 0,9 milliliter förfylld spruta (fri prissättning), *tillhandahålls ej*