Eprex®

Janssen

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 10000 IE/ml

Avregistreringsdatum: 2023-12-15 (Tillhandahålls ej) (klar och färglös)

Rekombinant humant erytropoietin

Aktiv substans:

Epoetin alfa

ATC-kod:

B03XA01

För information om det avregistrerade läkemedlet omfattas av Läkemedelsförsäkringen, kontakta Läkemedelsförsäkringen.

Läs mer om avregistrerade läkemedel

Texten nedan gäller för:

Eprex® injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 2000 IE/ml, 4000 IE/ml, 10000 IE/ml och 40000 IE/ml

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

Texten är baserad på produktresumé: 2021-06-30.

Indikationer

Eprex är avsett för behandling av symtomatisk anemi förknippad med kronisk njursvikt (CRF):

- hos vuxna och pediatriska patienter i åldern 1 till 18 år på hemodialys och hos vuxna patienter på peritonealdialys.
- hos vuxna med njursvikt som ännu inte står på dialys, för behandling av allvarlig anemi av renalt ursprung, som ger kliniska symtom hos patienten.

Eprex 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 för att reducera transfusionsbehovet.

Eprex är avsett för vuxna i ett predonations-program för att öka utbytet av autologt blod. Behandlingen bör endast ges till patienter med måttlig anemi (hemoglobinkoncentration i intervallet 100-130 g/l [6,2 -8,1 mmol/l] och utan järnbrist) om blodsparande procedurer inte är tillgängliga eller är otillräckliga när ett stort elektivt kirurgiskt ingrepp kräver en större mängd blod (4 eller flera enheter blod för kvinnor eller 5 eller flera enheter blod för män).

Eprex är avsett för vuxna patienter 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 (hemoglobinkoncentration i intervallet 100-130 g/l), som inte har tillgång till ett autologt predonationsprogram och där den förväntade blodförlusten är måttlig (900-1800 ml).

Eprex är avsett för behandling av symtomatisk anemi (hemoglobinkoncentration ≤ 100 g/l) hos vuxna med primärt myelodysplastiskt syndrom (MDS) med låg- eller intermediär-1-risk och som har lågt serumerytropoetin (< 200 mU/ml).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Patienter som utvecklar erytroblastopeni (pure red cell aplasia, PRCA) till följd av behandling med något erytropoietin skall inte få Eprex eller något annat erytropoietin (se avsnitt Varningar och försiktighet - *erytroblastopeni*).

Okontrollerad hypertension.

Alla kontraindikationer som gäller vid autologa predonationsprogram skall beaktas hos patienter som behandlas med Eprex.

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

Kirurgipatienter som, oberoende av orsak, inte kan erhålla lämplig trombosprofylax.

Dosering

Alla andra orsaker till anemi (järn-, folsyre- eller vitamin B_{12}-brist, aluminiumförgiftning, infektion eller inflammation, blodförlust, hemolys och benmärgsfibros oberoende av ursprung) bör beaktas och behandlas innan behandling med epoetin alfa påbörjas och vid beslut om dosökning. För att försäkra optimalt svar på epoetin alfa bör adekvata järndepåer säkerställas och vid behov järntillskott ges (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Behandling av symtomatisk anemi hos vuxna patienter med kronisk njursvikt

Anemiska symtom och följdtillstånd kan variera med ålder, kön och samtidiga sjukliga tillstånd och en läkares utvärdering av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

Den rekommenderade önskade hemoglobinkoncentrationen är mellan 100 g/l -120 g/l (6,2 7,5 mmol/l). Eprex bör administreras för att öka hemoglobinet till högst 120 g/l (7,5 mmol/l). En ökning av hemoglobin med mer än 20 g/l (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod bör undvikas. Om detta inträffar, ska lämplig dosjustering göras enligt anvisning.

På grund av variabilitet hos den enskilda patienten kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient observeras över och under intervallet för den önskade hemoglobinkoncentrationen. Hemoglobinvariabilitet ska hanteras genom dosjustering med hänsyn till intervallet för hemoglobinkoncentrationen 100 g/l (6,2 mmol/l) till 120 g/l (7,5 mmol/l).

Ett ihållande hemoglobinvärde större än 120 g/l (7,5 mmol/l) bör undvikas. Om hemoglobinet stiger med mer än 20 g/l (1,25 mmol/l) per månad eller om den varaktiga hemoglobinkoncentrationen överstiger 120 g/l (7,5 mmol/l) ska Eprex dosen minskas med 25 %. Om hemoglobinnivån överstiger 130 g/l (8,1 mmol/l), ska behandlingen avbrytas tills hemoglobinkoncentrationen understiger 120 g/l (7,5 mmol/l) och därefter återupptas Eprex-behandling med en dos som är 25 % lägre än den tidigare dosen.

Patienter bör kontrolleras noggrant för att säkerställa att den lägsta godkända effektiva Eprex-dosen används för adekvat kontroll av anemi och symtom på anemi samtidigt som en hemoglobinkoncentration på 120 g/l (7,5 mmol/l) eller lägre bibehålls.

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

Behandling med Eprex är uppdelad i två faser, en korrigeringsfas och en underhållsfas.

Vuxna hemodialyspatienter

Hos patienter på hemodialys, med tillgänglig intravenös administrering, är intravenös administrering att föredra.

Korrigeringsfas

Startdosen är 50 IU/kg 3 gånger per vecka.

Om nödvändigt, öka eller minska dosen med 25 IU/kg (3 gånger per vecka) tills det önskade intervallet för hemoglobinkoncentrationen 100 g/l -120 g/l (6,2-7,5 mmol/l) uppnås (detta bör göras i steg om minst fyra veckor).

Underhållsfas

Rekommenderad dos är mellan 75 IU/kg och 300 IU/kg per vecka.

Lämplig dosjustering bör göras för att bibehålla hemoglobinvärdet på önskad nivå, mellan 100 g/l och 120 g/l (6,2-7,5 mmol/l).

Patienter med mycket lågt initialt hemoglobin (< 60 g/l eller < 3,75 mmol/l) kan behöva högre underhållsdoser än patienter vars initiala anemi är mindre allvarlig (> 80 g/l eller > 5 mmol/l).

Vuxna patienter med njursvikt som ännu inte genomgått dialys

När intravenös administrering inte finns lätt tillgänglig kan Eprex administreras subkutant.

Korrigeringsfas

Startdos med 50 IU/kg 3 gånger per vecka, om nödvändigt följt av dosökningar med 25 IU/kg (3 gånger per vecka) tills önskat mål är uppnått (detta bör göras i steg om minst 4 veckor).

Underhållsfas

Under underhållsfasen kan Eprex antingen administreras 3 gånger per vecka eller vid subkutan administrering, en gång per vecka eller en gång varannan vecka.
Lämplig justering av dos och dosintervall bör göras för att bibehålla hemoglobinvärdet på önskad nivå: hemoglobin mellan 100 g/l och 120 g/l (6,2-7,5 mmol/l). Utökade dosintervall kan kräva en ökad dos.

Maxdosen bör inte överstiga 150 IU/kg 3 gånger per vecka, 240 IU/kg (upp till maximalt 20 000 IU) en gång per vecka eller 480 IU/kg (upp till högst 40 000 IU) en gång varannan vecka.

Vuxna peritonealdialyspatienter

När intravenös administrering inte finns lätt tillgänglig kan Eprex administreras subkutant.

Korrigeringsfas

Startdosen är 50 IU/kg 2 gånger per vecka.

Underhållsfas

Rekommenderad underhållsfas är mellan 25 IU/kg och 50 IU/kg 2 gånger per vecka i 2 lika stora injektioner.

Lämplig dosjutering bör göras för att bibehålla hemoglobinvärdet på önskad nivå, mellan 100 g/l och 120 g/l (6,2-7,5 mmol/l).

Behandling av vuxna patienter med kemoterapi-inducerad anemi

Anemisymtom och följdsymtom kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbörda. Det är nödvändigt att en läkare utvärderar den enskilda patientens kliniska utveckling och tillstånd.

Eprex ska administreras till patienter med anemi (t.ex. hemoglobinkoncentration ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l).

Startdosen är 150 IU/kg subkutant 3 gånger per vecka.

Alternativt kan Eprex administreras som en startdos med 450 IU/kg subkutant en gång per vecka.

Lämplig dosjustering bör göras för att bibehålla hemoglobinkoncentrationen inom det önskade koncentrationsintervallet 100 g/l-120 g/l (6,2-7,5 mmol/l).

På grund av variabilitet hos den enskilda patienten kan tillfälliga individuella hemoglobinvärden hos en patient över och under önskat hemoglobinkoncentrationsintervall observeras. Hemoglobinvariabilitet bör hanteras genom dosjustering med hänsyn till önskat intervall för hemoglobinkoncentrationen 100 g/l (6,2 mmol/l) till 120 g/l (7,5 mmol/l). En kvarstående hemoglobinnivå över 120 g/l (7,5 mmol/l) bör undvikas. Vägledning för lämplig dosjustering när hemoglobinkoncentrationen överstiger 120 g/l (7,5 mmol/l) beskrivs nedan.

Om hemoglobinkoncentrationen ökar med minst 10 g/l (0,62 mmol/l) eller retikulocyttalet ökar ≥ 40 000 celler/mikrol över initialvärdet efter 4 veckors behandling, skall dosen bibehållas på 150 IU/kg 3 gånger i veckan eller 450 IU/kg en gång i veckan.

Om hemoglobinkoncentrationen ökar med < 10 g/l (< 0,62 mmol/l) och retikulocyttalet ökar < 40 000 celler/mikrol över initialvärdet, ökas dosen till 300 IU/kg 3 gånger i veckan. Om hemoglobinkoncentrationen efter ytterligare 4 veckors behandling med 300 IU/kg 3 gånger i veckan har stigit ≥ 10 g/l eller retikulocyttalet har ökat ≥ 40 000 celler/mikrol skall dosen bibehållas vid 300 IU/kg 3 gånger i veckan.

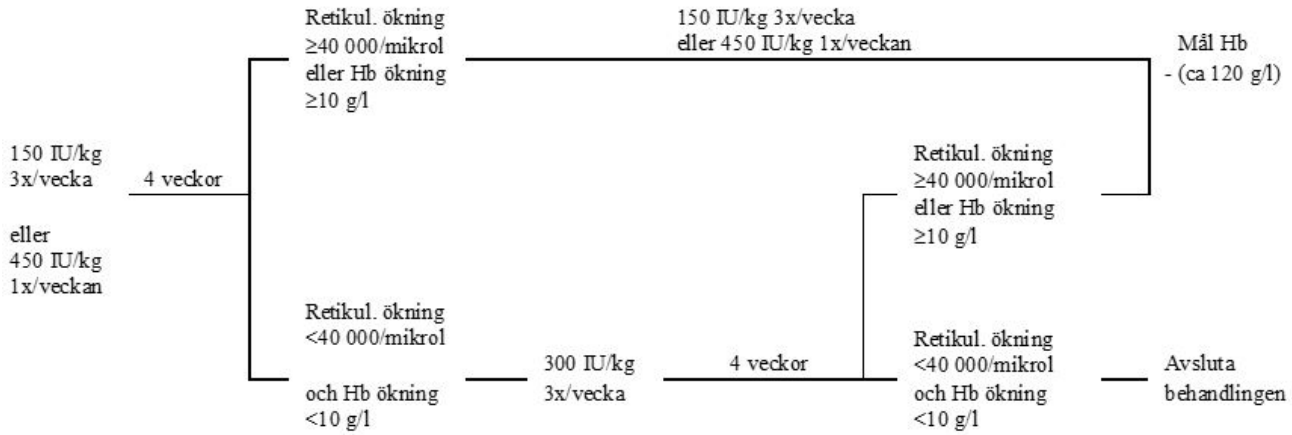
Om hemoglobinkoncentrationen har stigit < 10 g/l (< 0,62 mmol/l) och retikulocyttalet har ökat < 40 000 celler/mikrol över initialvärdet kan svar inte förväntas och behandlingen bör sättas ut.

Dosjustering för att behålla hemoglobinkoncentrationen mellan 100 g/l -120 g/l

Om hemoglobinkoncentrationen ökar med mer än 20 g/l (1,25 mmo/l) per månad, eller om hemoglobinkoncentrationen överskrider 120 g/l (7,5 mmol/l) ska Eprex-dosen minskas med ca. 25-50 %.

Om hemoglobinkoncentrationen överskrider 130 g/l (8,1 mmol/l) ska behandlingen sättas ut tills den understiger 120 g/l (7,5 mmol/l) och därefter återinsätts behandling med Eprex vid en 25 % lägre dos än den tidigare dosen.

Rekommenderad dosering beskrivs i följande diagram:



Patienter bör kontrolleras noggrant för att säkerställa att den lägsta godkända dosen av erytropoesstimulerande läkemedel (ESL) används för att tillgodose adekvat kontroll av anemisymtomen.

Behandling med Eprex bör fortsätta en månad efter avslutad kemoterapi.

Behandling av vuxna kirurgpatienter i ett autologt predonationsprogram

Lätt anemiska patienter (EVF på 33-39 %) som behöver donera ≥ 4 enheter blod behandlas med Eprex 600 IU/kg intravenöst 2 gånger per vecka under 3 veckor före operation. Eprex ska administreras efter avslutandet av blodgivningsproceduren.

Behandling av vuxna patienter som ska genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi

Den rekommenderade doseringen är Eprex 600 IU/kg givet subkutant en gång i veckan under tre veckor (dag -21, -14 och -7) före operation samt på operationsdagen.

I de fall det finns ett medicinskt behov att förkorta tiden före operation till mindre än tre veckor, ges Eprex 300 IU/kg subkutant under 10 på varandra följande dagar, på operationsdagen och under 4 dagar omedelbart efter operationen.

Om hemoglobinnivån preoperativt är 150 g/l eller högre, ska administreringen av Eprex avbrytas och inga ytterligare doser ges.

Behandling av vuxna patienter med MDS med låg- eller intermediär-1-risk

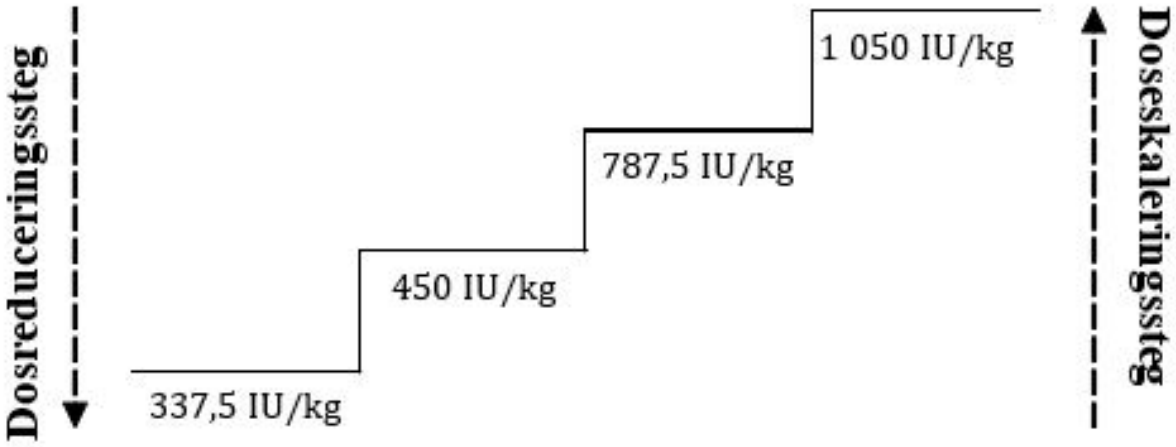
Eprex bör administreras till patienter med symtomatisk anemi (t.ex. hemoglobinkoncentration ≤ 100 g/l (6,2 mmol/l)).

Rekommenderad startdos är Eprex 450 IU/kg (maximal totaldos är 40 000 IU) som administreras subkutant en gång per vecka, med minst 5 dagar mellan doserna.

Lämpliga dosjusteringar bör göras för att bibehålla hemoglobinkoncentrationerna inom målintervallet, från 100 g/l till 120 g/l (6,2 till 7,5 mmol/l). Det rekommenderas att det initiala erytrocytsvaret utvärderas 8 till 12 veckor efter att behandlingen har satts in. Dosökningar och dosminskningar bör göras ett doseringssteg i taget (se diagrammet nedan). Hemoglobinkoncentration högre än 120 g/l (7,5 mmol/l) bör undvikas.

Dosökning: Dosen bör inte ökas så att den överstiger maxdosen på 1050 IU/kg (totaldos 80 000 IU) per vecka. Om patienten slutar svara på behandlingen eller om hemoglobinkoncentrationen minskar med ≥ 10 g/l vid dosreducering bör dosen ökas med ett doseringssteg. Det bör gå minst 4 veckor mellan dosökningarna.

Dosuppehåll och dosminskning: Ett uppehåll i epoetin alfa-behandlingen bör göras när hemoglobinkoncentrationen överstiger 120 g/l (7,5 mmol/l). När hemoglobinnivån är < 110 g/l kan dosen återupptas på samma doseringssteg eller ett doseringssteg lägre enligt läkarens bedömning. En minskning av dosen med ett doseringssteg bör övervägas om det sker en snabb ökning av hemoglobinkoncentrationen (> 20 g/l över 4 veckor).



Symtom av anemi och dess följdtillstånd kan variera med ålder, kön och samtidiga sjukdomstillstånd. Utvärdering av läkare av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är därför nödvändigt.

Pediatrisk population

Behandling av symtomatisk anemi hos patienter med kronisk njursvikt på hemodialys

Symtom av anemi och dess följdtillstånd kan variera med ålder, kön och samtidiga sjukdomstillstånd. Utvärdering av läkare av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är därför nödvändig.

Hos pediatriska patienter är det rekommenderade intervallet för hemoglobinkoncentrationen 95-110 g/l (5,9-6,8 mmol/l). Eprex bör administreras för att öka hemoglobinet till högst 110 g/l (6,8 mmol/l). En ökning i hemoglobin på mer än 20 g/l (1,25 mmol/l) under en fyraveckorsperiod bör undvikas. Om detta inträffar ska lämplig dosjustering göras enligt anvisning.

Patienter bör noggrant kontrolleras för att säkerställa att den lägsta godkända dosen av Eprex används för adekvat kontroll av anemi och symtom på anemi.

Behandling med Eprex är uppdelad i två faser, korrigerings- och underhållsfas.

Hos pediatriska patienter på hemodialys där intravenös administrering finns lätt tillgänglig, är intravenös administrering att föredra.

Korrigeringsfas

Startdosen är 50 IE/ kg intravenöst 3 gånger per vecka.

Vid behov ökas eller minskas dosen med 25 IE/kg (3 gånger i veckan) tills det önskade intervallet för hemoglobinkoncentrationen 95-110 g/l (5,9-6,8 mmol/l) uppnås (detta bör genomföras stegvis med minst fyraveckors intervall).

Underhållsfas

Lämplig dosjustering bör göras för att bibehålla hemoglobinnivån inom det önskade koncentrationsintervallet 95-110 g/l (5,9-6,8 mmol/l).

Barn under 30 kg behöver generellt sett högre underhållsdoser än barn över 30 kg och vuxna.

Pediatriska patienter med mycket lågt initialt hemoglobin (< 68 g/l eller < 4,25 mmol/l) kan behöva högre underhållsdoser än patienter vars initiala hemoglobinvärde är högre (> 68 g/l eller > 4,25 mmol/l).

Anemi hos patienter med kronisk njursvikt som ännu inte påbörjat dialys eller som får peritonealdialys

Säkerhet och effekt för Eprex för patienter med kronisk njursvikt och anemi som ännu inte påbörjat dialys eller som får peritonealdialys har inte fastställts. Tillgänglig information för subkutan användning av Eprex i dessa patientgrupper finns i avsnitt Farmakodynamik, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Behandling av pediatriska patienter med kemoterapi-inducerad anemi

Säkerhet och effekt för Eprex till barn under pågående kemoterapibehandling har inte fastställts (se avsnitt Farmakodynamik).

Behandling av pediatriska kirurgpatienter i ett autologt predonationsprogram

Säkerhet och effekt för Eprex till barn har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Behandling av pediatriska patienter som ska genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi

Säkerhet och effekt för Eprex till barn har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt
Försiktighetsåtgärder som bör iakttas före hantering eller administrering av detta läkemedel.

Innan användning ska Eprex-sprutan ligga tills den uppnår rumstemperatur. Det tar vanligtvis mellan 15 och 30 minuter.

Behandling av symtomatisk anemi hos vuxna patienter med kronisk njursvikt

Hos patienter med kronisk njursvikt där rutinmässig intravenös administrering finns tillgänglig (hemodialyspatienter) är intravenös administrering med Eprex att föredra.

Där intravenös administrering inte finns tillgänglig (patienter som inte ännu fått dialys och peritonealdialyspatienter) kan Eprex ges som en subkutan injektion.

Behandling av vuxna patienter med kemoterapi-inducerad anemi

Eprex bör administreras som en subkutan injektion.

Behandling av vuxna patienter i ett autologt predonationsprogram

Eprex bör administreras intravenöst.

Behandling av vuxna patienter som ska genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi

Eprex bör administreras som en subkutan injektion.

Behandling av vuxna patienter med MDS med låg- eller intermediär-1-risk

Eprex bör administreras som en subkutan injektion.

Behandling av symtomatisk anemi hos pediatriska patienter med kronisk njursvikt på hemodialys

Hos patienter med kronisk njursvikt där rutinmässig intravenös administrering finns tillgänglig (hemodialyspatienter) är intravenös administrering av Eprex att föredra.

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*).

En långsammare administrering är att föredra hos patienter som kan reagera med influensaliknande symtom på behandlingen (se avsnitt Biverkningar).

Administrera inte Eprex som intravenös infusion eller blandat med andra läkemedelslösningar.

Subkutan administrering

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

Injektionerna bör ges i lår, överarm eller främre bukvägg.

Vid förhållanden där läkaren bedömer att en patient eller vårdare på ett säkert och effektivt sätt själv kan administrera Eprex subkutant, ska instruktioner ges i fråga om korrekt dosering och administrering.

Som för alla injektionsläkemedel, kontrollera att det inte finns några partiklar i lösningen eller förändringar i färg.

Graderingsmärken

Etiketten på sprutan har numrerade graderingsmärken för att göra det möjligt för administrering av en del av dosen (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering). Produkten är dock endast avsedd för engångsbruk. Endast en dos Eprex ska tas från varje spruta.

Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarheten av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningssatsnummer dokumenteras.

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 hypertension. 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 läkarkontakt och medicinsk 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 förknippade med en predisponering för krampanfall såsom infektioner i centrala nervsystemet och metastaser i hjärnan.

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

En ökad förekomst av trombotiska vaskulära händelser (TVEs) har observerats hos patienter som får ESL (se avsnitt Biverkningar). Dessa inkluderar venösa och arteriella tromboser och emboli (inklusive några med dödlig utgång) såsom djup ventrombos, lungemboli, retinaltrombos och hjärtinfarkt. Dessutom har cerebrovaskulära händelser (inklusive cerebral infarkt, hjärnblödning och övergående ischemiska attacker) rapporterats.

Den rapporterade risken för dessa TVEs bör noggrant vägas mot de fördelar som erhålls från behandling med epoetin alfa, särskilt hos patienter med redan existerande riskfaktorer för TVE, inklusive övervikt samt TVE i anamnesen (t.ex. djup ventrombos, lungemboli och cerebral vaskulär händelse).

Hemoglobinnivåerna bör kontrolleras noggrant hos alla patienter på grund av en potentiellt ökad risk för tromboemboliska händelser och dödsfall då patienter behandlas vid hemoglobinnivåer över koncentrationsintervallet för avsedd 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-, folsyre- eller vitamin B_{12}- brist, aluminiumförgiftning, infektion eller inflammation, blodförlust, hemolys och benmärgsfibros oavsett ursprung) skall beaktas och behandlas innan behandlingen med epoetin alfa påbörjas, och vid beslut om dosökning. I de flesta fall faller ferritinvärdena i serum samtidigt med ökningen i hematokrit. För att få ett optimalt svar på epoetin alfa, skall man se till att tillräckliga järndepåer finns och järntillskott ges vid behov (se avsnitt Dosering):

- För patienter med kronisk njursvikt rekommenderas järntillskott (elementärt oralt järn 200-300 mg/dag till vuxna och oralt 100-200 mg/dag till pediatriska patienter) om serumferritinnivåerna är under 100 ng/ml.

- För cancerpatienter rekommenderas järntillskott (elementärt oralt järn 200-300 mg/dag) om transferrinmättnaden är under 20 %.

- För patienter i ett autologt predonationsprogram ges järntillskott (elementärt oralt järn 200 mg/dag) under flera veckor innan start av den autlologa donationen, för att uppnå höga järndepåer innan start av behandling med epoetin alfa, och under hela behandlingen med eopoetin alfa.

- För patienter som ska genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi ges järntillskott (elementärt oralt järn 200 mg/dag) under hela behandlingen med eopetin alfa. Om möjligt bör järntillskott sättas in före start av epoetin alfa-behandlingen för att uppnå tillräckliga 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.

Allvarliga hudbiverkningar såsom Steven-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med epoetinbehandling. De allvarligare fallen har observerats vid behandling med långverkande epoetiner.

I samband med att behandlingen ordineras ska patienterna informeras om tecken och symtom, samt övervakas noggrant med avseende på hudreaktioner. Om tecken och symtom som tyder på dessa reaktioner uppstår ska Eprex omedelbart sättas ut och en alternativ behandling övervägas.

Om patienten utvecklat en allvarlig hudreaktion, såsom Steven-Johnsons syndrom eller toxisk epidermal nekrolys, på grund av Eprex får behandling med Eprex aldrig återupptas hos denna patient.

Nålskyddet till den förfyllda sprutan innehåller torrt naturgummi (ett latexderivat), vilket kan ge allvarliga allergiska reaktioner hos personer som är känsliga mot latex.

Patienter ska endast byta från ett ESL till ett annat under lämplig tillsyn.

Erytroblastopeni (pure red cell aplasia, PRCA)

Antikroppsmedierad erytroblastopeni (PRCA) har rapporterats efter månader till år av administrering av epoetin alfa.

Fall har också rapporterats vid samtidig användning av ESL 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 oväntat utvecklar en bristande behandlingseffekt definierad som minskat hemoglobinvärde (10-20 g/l och månad) med ökande behov av transfusioner, skall retikulocytantalet bestämmas och typiska orsaker till utebliven respons undersökas (t ex järn-, folsyre- och vitamin B_{12}-brist, aluminiumförgiftning, infektion eller inflammation, blodförlust, hemolys och benmärgsfibros oavsett ursprung).

Vid en paradoxal minskning av hemoglobinnivåerna och utvecklande av allvarlig anemi förenad med lågt antal retikulocyter bör behandling med Epoetin alfa genast upphöra och test av erytropoetin-antikroppsmedierad erytoblastopeni utföras.
En benmärgsundersökning skall också övervägas för diagnostik av erytroblastopeni.

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

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

Patienter med kronisk njursvikt behandlade med epoetin alfa bör få hemoglobinnivåerna uppmätta regelbundet tills en stabil nivå har uppnåtts, och därefter periodvis.

Hos patienter med kronisk njursvikt bör ökningshastigheten för hemoglobin vara ca 10 g/l (0,62 mmol/l) per månad och bör inte överstiga 20 g/l (1,25 mmol/l) per månad för att minimera risken för en ökning i hypertoni.

Hos patienter med kronisk njursvikt bör underhållskoncentrationen av hemoglobin inte överstiga den övre gränsen av hemoglobinkoncentrationsintervallet som rekommenderas i avsnitt Dosering. I kliniska prövningar observerades en ökad risk för dödsfall och allvarliga kardiovaskulära händelser när ESL administrerades för att uppnå en hemoglobinkoncentrationsnivå högre än 120 g/l (7,5 mmol/l).

Kontrollerade kliniska prövningar har inte visat signifikanta fördelar som kan hänföras till administrering av epoetiner när hemoglobinkoncentrationen ökas bortom den nivå som är nödvändig för att kontrollera anemisymtom och för att undvika blodtransfusion.

Försiktighet ska iakttas vid upptrappning av Eprex doser 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 ska alternativa förklaringar till det dåliga svaret övervägas (se avsnitt Dosering och Farmakodynamik).

Patienter med kronisk njursvikt behandlade med epoetin alfa subkutant ska följas regelbundet med avseende på utebliven effekt, vilket definieras som frånvaro eller minskat svar på epoetin alfa behandlingen hos patienter som tidigare svarat på sådan behandling. Detta karaktäriseras av fortsatt nedgång i hemoglobin trots en ökning av epoetin alfa dosen (se avsnitt Biverkningar).

Vissa patienter med utökat doseringsintervall av epoetin alfa (mer sällan än en gång per vecka) kan inte upprätthålla tillräckliga hemoglobinnivåer (se avsnitt Farmakodynamik) och kan behöva en ökning av epoetin alfa dosen. Hemoglobinnivåerna ska mätas regelbundet.

Shunttromboser har förekommit hos hemodialyspatienter, särskilt hos dem med tendens till hypotoni eller vilkas arteriovenösa fistlar är behäftade med komplikationer (t.ex. stenoser, aneurysmer etc.). Tidig granskning av shunten och trombosprofylax genom administrering av till exempel acetylsalicylsyra rekommenderas till dessa patienter.

Hyperkalemi har observerats i enstaka fall även om orsakssamband inte har etablerats. Serumelektrolyter bör kontrolleras hos patienter med kronisk njursvikt. Om en förhöjd eller stigande serumkaliumnivå detekteras, bör förutom lämplig behandling av hyperkalemin, uppehåll i administreringen av epoetin alfa övervägas tills dess att serumkaliumnivån har korrigerats.

En ökning av heparindosen under hemodialys krävs ofta under epoetin alfa terapi på grund av ökad hematokrit. Ocklusion av hemodialyssystemet är möjligt om hepariniseringen inte är optimal.

Baserat på nuvarande tillgänglig information accelereras inte progressionen av nedsatt njurfunktion av korrigering av anemi med epoetin alfa till vuxna patienter med njursvikt som ännu inte fått dialys.

Behandling av patienter med kemoterapi-inducerad anemi

Cancerpatienter som behandlas med epoetin alfa bör få hemoglobinnivåer uppmätta regelbundet tills en stabil nivå har uppnåtts, och därefter periodvis.

Epoetiner är tillväxtfaktorer som främst stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoetinreceptorer kan uttryckas på ytan av olika tumörceller. Liksom för alla tillväxtfaktorer finns misstanke om att epoetiner kan stimulera tillväxten av tumörer.

Betydelsen av ESL för tumörprogression eller minskad progressionsfri överlevnad kan inte uteslutas. I kontrollerade kliniska studier har användning av epoetin alfa och andra ESL varit förknippad med minskad lokoregional tumörkontroll eller minskad total överlevnad:

- minskad lokoregional kontroll hos patienter med avancerad huvud- och halscancer som får strålbehandling vid administrering för att uppnå en hemoglobinkoncentrationsnivå som är högre än 140 g/l (8,7 mmol/l).
- förkortad total överlevnad och ökat antal dödsfall på grund av sjukdomsprogression vid 4 månader hos patienter med metastatisk bröstcancer, vilka får kemoterapi, vid administrering för att uppnå en hemoglobinkoncentrationsspann på 120–140 g/l (7,5–8,7 mmol/l).
- ökad risk för död vid administrering för att uppnå en hemoglobinkoncentrationsnivå på 120 g/l (7,5 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom, vilka varken får kemoterapi eller strålbehandling. ESL är inte indicerade för användning till denna patientpopulation.
- en observerad ökning på 9 % av risken för progressiv sjukdom eller dödsfall i gruppen som fick epoetin alfa plus standardvård i en primär analys och 15 % ökad risk som statistiskt inte kan uteslutas hos patienter med metastaserad bröstcancer som fick kemoterapi, vid administrering för att uppnå en hemoglobinkoncentration mellan 100 och 120 g/l (6,2 till 7,5 mmol/l).

Med anledning av det som nämnts ovan kan blodtransfusioner i vissa kliniska situationer vara att föredra vid behandlingen av anemi hos cancerpatienter. Beslutet att behandla med rekombinant humant erytropoetin skall i samråd med patienten baseras på en utvärdering av nyttan respektive risken och man bör ta hänsyn till de enskilda kliniska omständigheterna. Faktorer som skall övervägas i utvärderingen bör inkludera tumörens typ och svårighetsgrad, graden av anemi, förväntad livslängd, behandlingsmiljö samt vad patienten föredrar (se avsnitt Farmakodynamik).

Hos cancerpatienter, som får kemoterapi, skall hänsyn tas till fördröjningen på 2-3 veckor mellan ESL-administrering och förekomst av erytropoietin-inducerade röda blodkroppar, när man beslutar om behandling med epoetin alfa är lämplig (patienter som riskerar transfusioner).

Patienter preoperativt, i ett autologt predonationsprogram

Alla varningar och försiktighetsmått som gäller vid autologa predonationsprogram, skall beaktas. Detta gäller speciellt behovet av eventuell volymersättning vid egenblodgivning.

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 trombos-profylax, eftersom tromboser och andra vaskulära komplikationer kan inträffa hos opererade patienter. Detta gäller speciellt dem med underliggande hjärt-kärlsjukdom eller hereditet för bildning av djup ventrombos. En ökad risk för postoperativa trombovaskulära komplikationer kan inte uteslutas vid epoetin alfa behandling hos patienter med ett initialt Hb > 130 g/l. Epoetin alfa bör därför inte användas hos patienter med ett initialt hemoglobinvärde > 130 g/l.

Hjälpämnen
Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Interaktioner

Inget tyder på att epoetin alfa behandling ändrar metabolismen av andra läkemedel.
Läkemedel som minskar erytropoesen kan minska svaret på epoetin alfa.

Eftersom ciklosporin binds till erytrocyter, 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 data som tyder på interaktion mellan epoetin alfa och G-CSF eller GM-CSF med hänsyn till hematologisk differentiering eller proliferation av tumörbiopsier *in vitro*.

Hos kvinnliga vuxna patienter med metastaserad bröstcancer hade subkutan samtidig administrering med epoetin alfa 40 000 IU/ml med trastuzumab 6 mg/kg ingen effekt på farmakokinetiken hos trastuzumab.

Graviditet

Det finns inga tillämpliga, välkontrollerade studier på gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Som en konsekvens, ska epoetin alfa bara användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret. Användning av epoetin alfa rekommenderas inte till gravida patienter som ska opereras och som deltar i ett autologt predonationsprogram.

Amning

Det är inte känt om exogent epoetin alfa utsöndras i human bröstmjölk. Epoetin alfa skall användas med försiktighet hos ammande kvinnor. Ett beslut om att fortsätta/avbryta amning eller fortsätta/avbryta behandlingen med epoetin alfa skall väga fördelarna med amning för barnet mot fördelarna med epoetin alfa-behandlingen av modern.

Användning av epoetin alfa rekommenderas inte för ammande patienter som ska opereras och som deltar i ett autologt predonationsprogram.

Fertilitet

Det finns inga studier som har utvärderat den potentiella effekten hos epoetin alfa på manlig eller kvinnlig fertilitet.

Trafik

Inga studier har utförts på läkemedlets effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

De mest frekvent förekommande biverkningarna som observerats i kliniska prövningar på epoetin alfa är diarré, illamående, kräkningar, pyrexi och huvudvärk. Influensaliknande sjukdom kan förekomma, särskilt i början av behandlingen.

Trånga luftvägar vilket inkluderar fall med trånga övre luftvägar, nästäppa och nasofaryngit har rapporterats i studier med utökade doseringsintervall hos vuxna patienter med njursvikt och som ännu inte genomgår dialys.

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

Biverkningstabell

Av sammanlagt 3417 patienter i 25 randomiserade, dubbelblinda, placebo- eller jämförande med standardterapi-studier, utvärderades den övergripande säkerhetsprofilen för Eprex hos 2094 anemiska patienter. Dessa patienter inkluderade 228 epoetin alfa-behandlade CRF-patienter i 4 kronisk njursviktsstudier (2 studier i predialys [N=131 exponerade CRF-patienter] och 2 i dialys [N=97 exponerade CRF-patienter]; 1404 exponerade cancerpatienter i 16 studier av anemi orsakad av kemoterapi; 147 exponerade patienter i 2 studier av autolog blodgivning; 213 exponerade patienter i en studie i samband med kirurgi och 102 exponerade patienter i 2 MDS-studier. Biverkningar rapporterade hos ≥ 1 % av patienterna behandlade med epoetin alfa i dessa studier visas i tabellen nedan.

Frekvenser: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000) eller mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedDRA-klassificering av organsystem (SOC)	Biverkning (Preferred term nivå)	Frekvens
Blodet och lymfsystemet	Aplasi av röda blodkroppar[3], trombocytemi	Sällsynta
Metabolism och nutrition	Hyperkalemi[1]	Mindre vanliga
Immunsystemet	Överkänslighet[3]	Mindre vanliga
	Anafylaktisk reaktion[3]	Sällsynta
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Vanliga
	Krampanfall	Mindre vanliga
Blodkärl	Hypertoni, venösa och arteriella tromboser[2]	Vanliga
	Hypertensiv kris[3]	Ingen känd frekvens
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Hosta	Vanliga
	Luftvägsstörningar	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Diarré, illamående, kräkningar	Mycket vanliga
Hud och subkutan vävnad	Utslag	Vanliga
	Urtikaria[3]	Mindre vanliga
	Angioneurotiskt ödem[3]	Ingen känd frekvens

Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi, bensmärta, myalgi, smärta i extremiteter	Vanliga
Medfödda och/eller genetiska störningar	Akut porfyri[3]	Sällsynta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Pyrexi	Mycket vanliga
	Frossa, influensaliknande sjukdom, reaktion på injektionsstället, perifert ödem	Vanliga
	Läkemedlet ineffektivt[3]	Ingen känd frekvens
Undersökningar	Positivt för anti-erytropoetin antikroppar	Sällsynta

[1] Vanlig vid dialys

[2] Inkluderar arteriella och venösa, fatala och icke fatala fall, såsom djup ventrombos, lungemboli, retinal trombos, arteriell trombos (inklusive hjärtinfarkt), cerebrovaskulära händelser (inklusive hjärninfarkt och hjärnblödning), övergående ischemiska anfall samt shunttrombos (inklusive dialysutrustning) och trombos i arteriovenösa shuntaneurysmer

[3] Se nedan samt i avsnitt Varningar och försiktighet

Beskrivning av utvalda biverkningar

Överkänslighetsreaktioner, inklusive fall av utslag (inklusive urtikaria), anafylaktiska reaktioner och angioneurotiskt ödem har rapporterats.

Allvarliga hudbiverkningar såsom Steven-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys, vilka kan vara livshotande eller dödliga, har rapporterats i samband med epoetinbehandling (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Hypertensiv kris med encefalopati och krampanfall, som kräver omedelbar läkarkontakt 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).

Mycket sällsynta rapporter om antikroppsmedierad erytroblastopeni har förekommit hos < 1/10 000 fall per patientår efter månader till år av behandling med Eprex (se avsnitt Varningar och försiktighet). Fler fall har rapporterats med subkutan administreringsväg jämfört med intravenös administrering.

Vuxna patienter med MDS med låg- eller intermediär-1-risk

I den randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade multicenterstudien upplevde 4 (4,7 %) patienter trombotiska vaskulära komplikationer (TVEs) (plötslig död, ischemisk stroke, emboli och flebit). Alla TVEs förekom i epoetin alfa-gruppen och under studiens första 24 veckor. Tre bekräftades som TVE och i det återstående fallet (plötslig död) bekräftades inte den tromboemboliska händelsen. Två patienter hade signifikanta riskfaktorer (förmaksflimmer, hjärtinsufficiens och tromboflebit).

Pediatrisk population med kronisk njursvikt på hemodialys

Exponeringen av pediatriska patienter med kronisk njursvikt har varit begränsad i kliniska prövningar och efter marknadsföringen. Inga specifika pediatriska biverkningar nämns i tabellen ovan, och inget som inte varit i enlighet med bakomliggande sjukdom har rapporterats i 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

Överdosering

Den terapeutiska bredden för epoetin alfa är mycket vid. Överdosering med epoetin alfa kan ge förstärkta erytropoietinframkallade farmakologiska effekter. Flebotomi kan utföras vid extremt höga hemoglobinnivåer. Ytterligare stödjande vård bör ges, om nödvändigt.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Erytropoietin (EPO) är ett glykoproteinhormon primärt bildat i njurarna som svar på syrebrist och är nyckelregleraren för produktionen av röda blodkroppar. EPO är involverat i alla faser av erytroid utveckling och det har sin huvudsakliga effekt på erytroida stamceller. Efter att EPO binder till dess receptor på cellytan aktiveras signaltransduktion som interfererar med apoptos och stimulerar erytroid cellproliferation. Rekombinant human EPO (epoetin alfa), uttryckt i äggstocksceller i kinesiska hamstrar har aminosyrasekvens 165 identisk med human urin EPO och de är omöjliga att särskilja i funktionella analysmodeller. Erytropoietins molekylvikt är 32 000 till 40 000 dalton.

Erytropoietin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan uttryckas på ytan till olika sorters tumörceller.

Farmakodynamisk effekt

Friska individer

Efter singeldoser (20 000 till 160 000 IU subkutant) av epoetin alfa sågs ett dosberoende svar av de undersökta farmakodynamiska markörerna inklusive retikulocyter, röda blodkroppar och hemoglobin. En tydlig koncentration-tid profil med topp och återgång till baseline sågs för förändringar i procentandelen retikulocyter. En mindre tydlig profil sågs för röda blodkroppar och hemoglobin. Generellt ökade alla farmakodynamiska markörer linjärt med dos och uppnådde maximalt svar vid de högsta dosnivåerna.

Ytterligare farmakodynamiska studier undersökte 40 000 IU en gång per vecka med 150 IU/kg 3 gånger per vecka. Trots skillnader i koncentration-tid profilerna var de farmakodynamiska svaret (uppmätt som förändring i procentandelen retikulocyter, hemoglobin och totalt antal röda blodkroppar) liknande mellan dessa doseringar. Ytterligare studier jämförde behandling med epoetin alfa 40 000 IU en gång per vecka med dosering från 80 000 till 120 000 IU subkutant varannan vecka. Baserat på resultatet av dessa farmakodynamikstudier hos friska individer verkar behandling med 40 000 IU en gång per vecka vara

effektivare i produktionen av röda blodkroppar än behandling varannan vecka trots att liknande retikulocytproduktion sågs vid dosering en gång per vecka och varannan vecka.

Kronisk njursvikt

Epoetin alfa har visats stimulera erytropoes hos anemiska patienter med kronisk njursvikt, inklusive dialys och hos patienter innan dialysbehandling. Det första beviset på epoetin alfa-svar är en ökning av retikulocytantalet inom 10 dagar, följt av en ökning av antalet röda blodkroppar, hemoglobin och hematokrit, vanligen inom 2 till 6 veckor. Hemoglobinsvaret varierar mellan patienter och kan påverkas av järndepåer och närvaro av samtidiga medicinska åkommor.

Kemoterapi-inducerad anemi

Epoetin alfa administrerat 3 gånger per vecka eller en gång per vecka har visats öka hemoglobin och minska behovet av blodtransfusioner efter den första behandlingsmånaden hos anemiska cancerpatienter som får kemoterapi.

I en studie jämfördes doseringen 150 IU/kg 3 gånger per vecka och 40 000 IU en gång per vecka hos friska individer och hos anemiska cancerpatienter, och tidsprofilen för förändring av procentandelen av retikulocyt er, hemoglobin och totalt antal röda blodkroppar var liknande för de två behandlingsregimerna hos både friska individer och anemiska cancerpatienter. AUC för respektive farmakodynamisk parameter var liknande för 150 IU/kg 3 gånger per vecka och 40 000 IU en gång per vecka hos både friska individer och anemiska cancerpatienter.

Vuxna preoperativa patienter i ett autologt predonationsprogram

Epoetin alfa har vistats stimulera produktionen av röda blodkroppar för att förbättra autolog bloddonation och för att begränsa sänkningen av hemoglobin hos vuxna patienter som ska genomgå större elektiv kirurgi , och som inte förväntas deponera sitt totala perioperativa blodbehov. Störst effekt observerades hos patienter med lågt hemoglobin (≤130 g/l).

Behandling av vuxna patienter som ska genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi

Hos patienter som ska genomgå större elektiv ortopedisk kirurgi med ett hemoglobin innan behandling >100 till ≤130 g/l, har epoetin alfa visats minska risken för 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 prövningar hos vuxna anemiska patienter med kronisk njursvikt, inklusive hemodialys- och pre-dialyspatienter, för att behandla anemi och bibehålla hematokritvärdet inom ett målvärde för koncentrationen på 30-36 %.

Vid startdoser i kliniska prövningar på 50-150 IU/kg tre gånger per vecka svarande ca 95 % av alla patienter med en kliniskt signifikant ökning av hematokritvärdet. Efter ungefär två månaders terapi var praktiskt taget alla patienter transfusionsoberoende. När målet för hematokritvärdet var uppnått justerades underhållsdosen individuellt för varje patient.

I de tre största kliniska prövningarna utförda på vuxna patienter med dialysbehandling var medianen för underhållsdos nödvändig för att bibehålla hematokritvärdet mellan 30-36 % ca 75 IU/kg givet tre gånger i veckan.

En dubbelblind, placebo-kontrollerad, multicenterstudie i livskvalitét hos patienter med kronisk njursvikt med hemodialysbehandling, visade en kliniskt och statistiskt signifikant förbättring hos patienter behandlade med epoetin alfa jämfört med placebogruppen 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 förlängning av studien och visade att deras livskvalitét bibehölls under ytterligare 12 månader.

Vuxna patienter med njursvikt som ännu inte genomgår dialys

I kliniska prövningar utförda på patienter med kronisk njursvikt, ännu inte på dialys och behandlade med epoetin alfa, var medeldurationen för behandlingen nära fem månader. Dessa patienter svarade på epoetin alfa behandling på ett liknande sätt som det som setts hos dialyspatienter. Njursviktspatienter som inte var på dialys visade en dosberoende och varaktig ökning av hematokritvärdet när epoetin alfa administrerades antingen intravenöst eller subkutant. Liknande ökningar av hematokritvärdet observerades när epoetin alfa administrerades med någon av dessa administreringsvägar. Dessutom visades epoetin alfa doser från 75 till 150 IU/kg per vecka bibehålla hematokritvärdet med 36-38 % upp till sex månader.

I 2 studier med ett utökat doseringsintervall av Eprex (3 gånger per vecka, en gång per vecka, en gång varannan vecka och en gång var 4:e vecka) bibehöll inte vissa patienter med längre doseringsintervall adekvata hemoglobinnivåer och uppnådde hemoglobinkriterier för avbrytande enligt protokollet (0 % i gruppen en gång per vecka, 3,7 % i gruppen en gång varannan vecka och 3,3 % i gruppen en gång var 4:e vecka).

En randomiserad, prospektiv studie (CHOIR) utvärderade 1 432 patienter med anemisk kronisk njursvikt som inte fick dialys. Patienterna blev tilldelade epoetin alfa behandling med målet att bibehålla hemoglobinnivån på 135 g/l (högre än den rekommenderade hemoglobinkoncentrationen) eller 113 g/l. Hos 125 (18 %) av de 715 patienterna i gruppen med högre hemoglobin inträffade en större kardiovaskulär händelse (dödsfall, hjärtinfarkt, stroke eller hospitalisering för hjärtinsufficiens) jämfört med 97 (14 %) bland de 717 patienterna i gruppen med lägre hemoglobin (hazard ratio [HR] 1,3, 95 % CI; 1,0; 1,7, p=0,03).

Poolade posthoc analyser av kliniska studier av ESL preparat har utförts på patienter med kronisk njursvikt (i dialys, inte i dialys, med diabetes och utan diabetes). En tendens mot högre riskestimat för dödsfall oavsett orsak, kardiovaskulära och cerebrovaskulära händelser som var förknippade med högra kumulativa ESL doser oberoende av diabetes- eller dialysstatus observerades (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Behandling av patienter med kemoterapi-inducerad anemi

Epoetin alfa har studerats i kliniska prövningar hos vuxna anemiska cancerpatienter med lymfoida och solida tumörer och patienter behandlade med varierande kemoterapiregimer, inklusive platinum- och icke-platinumbehandlingar. I dessa studier visade epoetin alfa administrerat 3 gånger per vecka och en gång per vecka öka hemoglobin och minska transfusionsbehovet efter den första månaden hos anemiska cancerpatienter. I vissa studier följdes dubbelblindfasen av en öppen fas under vilken patienterna fick epoetin alfa, och en bibehållen effekt sågs.

Tillgängliga bevis tyder på att patienter med hematologiska maligniteter och solida tumörer svarar liknande på epoetin alfa-behandling och att patienter med eller utan tumörinfiltration i benmärgen svarar på likartat sätt på epoetin alfa-behandling. Jämförbar intensitet i kemoterapi mellan epoetin alfa- och placebogrupperna i kemoterapistudierna påvisades genom liknande ”arean under neutrofil-tid kurvan” hos patienter behandlade med epoetin alfa och placebo-behandlade patienter, liksom genom en liknande andel patienter i grupper behandlade med epoetin alfa och placebo-behandlade grupper vars absoluta neutrofilantal föll under 1000 och 500 celler/µl.

I en prospektiv, randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad studie gjord på 375 anemiska patienter, med varierande icke-myeloiska maligniteter och som inte fick platinumbaserad kemoterapi, sågs en signifikant reduktion av anemi-relaterade följdsjukdomar (t ex trötthet, kraftlöshet och minskad aktivitet). Mätningarna gjordes med följande instrument och skalor: den generella skalan av Functional Assesment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An), trötthetsskalan av FACT-An och Cancer Linear Analogue Scale (CLAS). Två andra mindre, randomiserade, placebo-kontrollerade studier visade ingen signifikant förbättring av livskvalitetparametrarna på EORTC-QLQ-C30 skalan respektive CLAS.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier omfattande totalt 2 833 patienter, varav fyra var dubbelblinda placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Studierna rekryterade antingen patienter som behandlades med kemoterapi (två studier) eller använde patientpopulationer till vilka ESL inte är indicerat: anemi hos patienter med cancer som inte får kemoterapi samt patienter med huvud- och halscancer som får strålbehandling. I två studier var den önskade hemoglobinkoncentrationsnivån >130 g/l och i de återstående tre studierna var den 120–140 g/l. I den öppna studien var det ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter som behandlades med rekombinant humant erytropoetin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna varierade riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontroller. Dessa studier har visat en konsekvent, oförklarlig, statistiskt signifikant högre mortalitet hos patienter som har anemi i samband med olika vanliga cancerformer, vilka fick rekombinant humant erytropoetin jämfört med kontroller. Utfallet för total överlevnad i prövningarna kunde inte förklaras tillfredsställande med skillnader i incidens av trombos och relaterade komplikationer mellan dem som fick rekombinant humant erytropoetin och dem i kontrollgruppen.

Det har också utförts en analys av patientdata från mer än 13 900 cancerpatienter (kemoterapi, strålbehandling, kemoterapi + strålbehandling eller ingen behandling) som deltog i 53 kontrollerade kliniska studier involverande flera epoetiner. Metaanalys av data på total överlevnad gav en uppskattad riskkvot på 1,06 till fördel för kontroller (95 % KI: 1,00; 1,12; 53 prövningar och 13 933 patienter) och för de cancerpatienter som fick kemoterapi var riskkvoten för total överlevnad 1,04 (95 % KI: 0,97, 1,11; 38 prövningar och 10 441 patienter). Metaanalyser indikerade även konsekvent en signifikant ökad relativ risk för tromboemboliska händelser hos cancerpatienter som fick rekombinant humant erytropoetin (se avsnitt Varningar och försiktighet).

En randomiserad, öppen multicenterstudie utfördes på 2 098 anemiska kvinnor med metastaserad bröstcancer vilka fick första- eller andrahandsval av kemoterapi. Detta var en non-inferiority-studie utformad för att utesluta en 15 % ökad risk för tumörprogression eller dödsfall av epoetin alfa plus standardvård jämfört med enbart standardvård. Vid klinisk data-cut-off var median progressionsfri överlevnad (PFS) enligt prövarens bedömning av sjukdomsprogression 7,4 månader i respektive grupp (HR 1,09, 95 % KI: 0,99, 1,20), vilket indikerar att studiens mål inte nåddes. Signifikant färre patienter fick transfusion av röda blodkroppar i gruppen som fick epoetin alfa plus standardvård (5,8 % jämfört med 11,4 %); emellertid hade signifikant fler patienter trombotiska vaskulära händelser i gruppen som fick epoetin alfa plus standardvård (2,8 % jämfört med 1,4 %). I den sista analysen rapporterades 1 653 dödsfall. Median total överlevnad i gruppen som fick epoetin alfa tillsammans med standardvård var 17,8 månader

jämfört med 18,0 månader i gruppen som enbart fick standardvård (HR 1,07, 95 % KI: 0,97, 1,18). Median tid till progression (TTP) baserad på prövarens bestämning av progressiv sjukdom var 7,5 månader i gruppen som fick epoetin alfa tillsammans med standardvård och 7,5 månader i gruppen som enbart fick standardvård (HR 1,099, 95 % KI: 0,998, 1,210). Median TTP baserad på en oberoende kommittés bestämning av progressiv sjukdom var 8,0 månader i gruppen som fick epoetin alfa tillsammans med standardvård och 8,3 månader i gruppen som enbart fick standardvård (HR 1,033, 95 % KI: 0,924, 1,156).

Autologt predonationsprogram

Effekten av epoetin alfa för att underlätta autolog bloddonation för patienter med låg hematokrit (≤ 39 % utan underliggande järnbristanemi) planerade att genomgå 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 IU/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 placebobehandlade patienter (3,0 enheter).

I den enkelblinda studien behandlades patienter med epoetin alfa 300 IU/kg eller 600 IU/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 IU/kg = 4,4 enheter; epoetin alfa 600 IU/kg = 4,7 enheter) än placebobehandlade patienter (2,9 enheter).

Epoetin alfa behandling 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 IU/kg eller 100 IU/kg) på exponering av allogen blodtransfusion utvärderades i en placebo-kontrollerad, dubbelblind klinisk prövning i patienter utan järnbrist planerade att genomgå större elektiv ortopedisk höftleds- eller knäkirurgi. Epoetin alfa administrerades subkutant i 10 dagar före operationen, på operationsdagen och i fyra dagar efter operationen. Patienterna stratifierades i enlighet med deras hemoglobin vid baseline (≤100 g/l, >100 till ≤130 g/l och >130 g/l).

Epoetin alfa 300 IU/kg minskade signifikant risken för allogen transfusion hos patienter med hemoglobin >100 till ≤130 g/l före behandling. Sexton procent av patienterna behandlade med epoetin alfa 300 IU/kg, 23 % behandlade med epoetin alfa 100 IU/kg och 45 % behandlade med placebo behövde transfusion.

En öppen parallellgruppstudie med vuxna individer utan järnbrist med hemoglobin ≥ 100 till ≤ 130 g/l före behandling vilka var planerade att genomgå större ortopedisk höftleds- eller knäkirurgi jämförde epoetin alfa 300 IU/kg subkutant dagligen i 10 dagar före operation, på operationsdagen och fyra dagar efter operation, med epoetin alfa 600 IU/kg subkutant en gång i veckan i 3 veckor före operation och på operationsdagen.

Från förbehandling till före operation var ökningen i hemoglobin i gruppen med 600 IU/kg i veckan (14,4 g/l) i medeltal två gånger den som observerades i gruppen med 300 IU/kg (7,3 g/l) per dag. De genomsnittliga hemoglobinvärdena var liknande för de två behandlingsgrupperna under hela den postoperativa perioden.

Det erytropoetiska svaret som observerades i båda behandlingsgrupperna resulterade i liknande antal transfusioner (16 % i gruppen med 600 IU/kg/vecka och 20 % i gruppen med 300 IU/kg/dag).

Behandling av vuxna patienter med MDS med låg- eller intermediär-1-risk

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad multicenterstudie utvärderades epoetin alfas effekt och säkerhet hos vuxna anemiska patienter med MDS med låg- eller intermediär-1-risk.

Patienterna stratifierades efter serumerytropoetinnivå (sEPO) och tidigare transfusionsstatus vid screening. De viktigaste parametrarna vid baseline för stratum med < 200 mU/ml visas i tabellen nedan.

Parametrar vid baseline för patienter med sEPO < 200 mU/ml vid screening

		Randomiserad	
		Epoetin alfa	Placebo
Totalt (N)[b]		85[a]	45
Screening sEPO < 200 mU/ml (N)		71	39
Hemoglobin (g/l)			
N		71	39
	Medelvärde	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
	Median	94,0	96,0
	Intervall	(71, 109)	(69, 105)
	95 % CI för medelvärde	(90,1, 94,1)	(89,3, 94,9)
Tidigare transfusioner			
N		71	39
Ja		31 (43,7 %)	17 (43,6 %)
	≤ 2 RBC-enheter	16 (51,6 %)	9 (52,9 %)
	> 2 och ≤ 4 RBC-enheter	14 (45,2 %)	8 (47,1 %)
	> 4 RBC-enheter	1 (3,2 %)	0
Nej		40 (56,3 %)	22 (56,4 %)

[a] en patient hade inga sEPO-data

[b] i stratum ≥ 200 mU/ml var det 13 patienter i epoetin alfa-gruppen och 6 patienter i placebogruppen

Erytroidsvar definierades i enlighet med IWG:s (International Working Group) kriterier från 2006 som en hemoglobinökning med ≥ 15 g/l från baseline eller en minskning av RBC-enheter som transfunderats med ett absolut antal om minst 4 enheter var 8:e vecka jämfört med de 8 veckorna före baseline, och en svarsduration på minst 8 veckor.

Erytroidsvar under studiens första 24 veckor uppvisades av 27/85 (31,8 %) av patienterna i epoetin alfa-gruppen jämfört med 2/45 (4,4 %) av patienterna i placebogruppen (p<0,001). Alla patienter som svarade på behandlingen fanns i stratum med sEPO < 200 mU/ml under screening. I detta stratum uppvisade 20/40 (50 %) patienter utan tidigare transfusioner erytroidsvar under de första 24 veckorna, jämfört med 7/31 (22,6 %) patienter som genomgått transfusioner (två patienter som genomgått transfusion nådde det primära effektmåttet baserat på minskningen av RBC-enheter som transfunderats med ett absolut antal om minst 4 enheter var 8:e vecka jämfört med de 8 veckorna före baseline).

Mediantiden från baseline till första transfusionen var statistiskt signifikant längre i epoetin alfa-gruppen jämfört med placebogruppen (49 jämfört med 37 dagar; p=0,046). Efter 4 veckors behandling ökade tiden till första transfusionen ytterligare i epoetin alfa-gruppen (142 jämfört med 50 dagar, p=0,007). Den procentuella andelen patienter som genomgick transfusion i epoetin alfa-gruppen minskade från 51,8 % under de 8 veckorna före baseline till 24,7 % mellan vecka 16 och 24, jämfört med placebogruppen vars transfusionsfrekvens ökade från 48,9 % till 54,1 % under samma tidsperioder.

Pediatrisk population

Kronisk njursvikt

Epoetin alfa utvärderades i en öppen, icke-randomiserad, öppet dosspann, 52-veckors klinisk studie i pediatriska CRF-patienter på hemodialys. Medianålder på patienter som inkluderades i studien var 11,6 år (0,5-20,1 år).

Epoetin alfa administrerades som 75 IU/kg/vecka intravenöst i 2 eller 3 delade doser efter dialys, titrerade med 75 IU/kg/vecka i 4-veckorsintervaller (upp till maximalt 300 IU/kg/vecka) för att uppnå 10 g/l/månad i hemoglobinökning. Målet för den önskade hemoglobinkoncentrationsnivån var 96-112 g/l. Åttioen procent av patienterna uppnådde hemoglobinkoncentrationsnivån.. Mediantiden till målet var 11 veckor och mediandosen när målet uppfylldes var 150 IU/kg/vecka. Av patienterna som uppfyllde målet stod 90 % på en dosering 3 gånger per vecka.

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

Det finns begränsade kliniska data med subkutan administrering på barn. I 5 små, öppna, okontrollerade studier (antalet patienter varierade mellan 9 och 22, totalt N=72), har epoetin alfa administrerats subkutant till barn med startdoser på 100 IU/kg/vecka till 150 IU/kg/vecka, med möjligheten att öka dosen upp till 300 IU/kg/vecka. I dessa studier var de flesta predialyspatienter (N=44), 27 patienter fick peritonealdialys och 2 fick hemodialys, och åldern varierade från 4 månader till 17 år. Sammanfattningsvis har dessa studier metodologiska begränsningar men behandlingen var förenad med en positiv trend mot högre hemoglobinnivåer. Inga oväntade biverkningar rapporterades (se avsnitt Dosering).

Kemoterapi-inducerad anemi

Epoetin alfa 600 IU/kg (administrerat intravenöst eller subkutant 1 gång per vecka) har utvärderats i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad 16-veckorsstudie och i en randomiserad, kontrollerad, öppen 20-veckorsstudie i anemiska pediatriska patienter som fick myelosuppressiv kemoterapi för behandling av olika icke-myeloida maligniteter under barndomen.

I 16-veckorsstudien (N=222) var det hos patienter som behandlades med epoetin alfa ingen statistiskt signifikant effekt på patientrapporterade eller föräldrarapporterade *Paediatric Quality of Life Inventory* eller *Cancer Module*-poäng jämfört med placebo (primärt effektmått). Dessutom sågs ingen statistiskt signifikant skillnad i andelen patienter i behov av pRBC-transfusioner mellan epoetin alfagruppen och placebo.

I 20-veckorsstudien (N=225) sågs ingen signifikant skillnad i primärt effektmått, dvs. andelen patienter som behövde RBC-transfusion efter dag 28 (62 % av patienterna som fick epoetin alfa jämfört med 69 % av patienterna som fick standardbehandling).

Farmakokinetik

Absorption

Efter subkutan administrering når serumnivåerna av epoetin alfa en topp mellan 12 och 18 timmar efter dosering. Ingen ackumulering sker efter upprepad dosering av 600 IU/kg vid veckovis subkutan administrering.

Den absoluta biotillgängligheten av subkutant injicerat epoetin alfa är ca 20 % hos friska individer.

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

Eliminering
Epoetin alfas halveringstid efter upprepad intravenös administrering är ca 4 timmar hos friska individer. Halveringstiden för subkutan administrering uppskattas vara ca 24 timmar hos friska individer.

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

Linjäritet/icke-linjäritet
En dos-proportionell ökning av serumepoetin alfa-nivåerna observerades hos friska individer efter intravenös administrering av 150 och 300 IU/kg 3 gånger per vecka. Administrering av subkutana singeldoser om 300 till 2400 IU/kg visade ett linjärt samband mellan genomsnittligt C_{max} och dos samt mellan genomsnittlig AUC och dos. Ett omvänt samband mellan skenbar clearance och dos noterades hos friska individer.

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

Farmakokinetiska/farmakodynamiska förhållanden
Epoetin alfa uppvisar en dosrelaterad effekt på hematologiska parametrar som är oberoende av adminstreringsväg.

Pediatrisk population
En halveringstid på ca 6,2 till 8,7 timmar har rapporterats hos pediatriska individer med kronisk njursvikt efter upprepad intravenös administrering av epoetin alfa. Den farmakokinetiska profilen för epoetin alfa hos barn och ungdomar synes vara lik den hos vuxna.

Farmakokinetiska data på nyfödda barn är begränsade.

En studie på 7 prematura nyfödda barn med mycket låg födelsevikt och 10 friska vuxna som fick intravenöst erytropoetin indikerade att distributionsvolymen var ca 1,5 till 2 gånger högre hos prematura nyfödda jämfört med friska vuxna, och att clearance var ca 3 gånger högre hos prematura nyfödda barn jämfört med friska vuxna.

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

Prekliniska uppgifter

I toxikologiska undersökningar med upprepad dosering på hund och råtta, 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, mikronuclei hos möss eller genmutation vid HGPRT lokus.

Långtidskarcinogenicitetsstudier har inte utförts. Motsägelsefulla rapporter i litteraturen, baserade på *in vitro*-fynd från humana tumörprover, tyder på att erytropoetiner kan spela en roll som tumörspridare. Detta är av oviss signifikans när det gäller den kliniska situationen.

I cellkulturer av humana benmärgsceller stimulerar epoetin alfa särskilt erytropoes och påverkar inte leukopoes. Cytotoxiska effekter av epoetin alfa på benmärgsceller kunde inte detekteras.

Epoetin alfa har i djurstudier visats sänka kroppsvikt hos foster, fördröja ossifikation och öka fosterdödlighet vid veckovisa doser ungefär 20 gånger den rekommenderade humana dosen per vecka. Dessa förändringar förmodas vara sekundära till minskad kroppsvikt hos modern och signifikansen för människa vid terapeutiska dosnivåer är inte känd.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning
EPREX 2 000 IU/ml, injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Epoetin alfa 2 000 IU/ml (16,8 mikrogram per ml) tillverkat i ovarialceller från kinesisk hamster med hjälp av rekombinant DNA-teknologi.

En förfylld spruta med 0,5 ml innehåller 1 000 IU (8,4 mikrogram) epoetin alfa.

EPREX 4 000 IU/ml, injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Epoetin alfa 4 000 IU/ml (33,6 mikrogram per ml) tillverkat i ovarialceller från kinesisk hamster med hjälp av rekombinant DNA-teknologi.

En förfylld spruta med 0,5 ml innehåller 2 000 IU (16,8 mikrogram) epoetin alfa.

EPREX 10 000 IU/ml, injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Epoetin alfa 10 000 IU/ml (84,0 mikrogram per ml) tillverkat i ovarialceller från kinesisk hamster med hjälp av rekombinant DNA-teknologi.

En förfylld spruta med 0,3 ml innehåller 3 000 IU (25,2 mikrogram) epoetin alfa.
En förfylld spruta med 0,4 ml innehåller 4 000 IU (33,6 mikrogram) epoetin alfa.
En förfylld spruta med 0,5 ml innehåller 5 000 IU (42,0 mikrogram) epoetin alfa.
En förfylld spruta med 0,6 ml innehåller 6 000 IU (50,4 mikrogram) epoetin alfa.

En förfylld spruta med 0,8 ml innehåller 8 000 IU (67,2 mikrogram) epoetin alfa.
En förfylld spruta med 1,0 ml innehåller 10 000 IU (84,0 mikrogram) epoetin alfa.

EPREX 40 000 IU/ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
Epoetin alfa 40 000 IU/ml (336,0 mikrogram per ml) tillverkat i ovarialceller från kinesisk hamster med hjälp av rekombinant DNA-teknologi.

En förfylld spruta med 0,5 ml innehåller 20 000 IU (168,0 mikrogram) epoetin alfa.
En förfylld spruta med 0,75 ml innehåller 30 000 IU (252,0 mikrogram) epoetin alfa.
En förfylld spruta med 1,0 ml innehåller 40 000 IU (336,0 mikrogram) epoetin alfa.

Förteckning över hjälpämnen
Polysorbat 80
glycin
vatten för injektionsvätskor
natriumdivätefosfatdihydrat
dinatriumfosfatdihydrat
natriumklorid

Blandbarhet

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

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet
18 månader.

Särskilda förvaringsanvisningar
Förvaras i kylskåp (2^{o}C-8^{o}C). Detta temperaturintervall skall upprätthållas noga fram till administrering. Förvaras i originalförpackningen i skydd från ljus. Får ej frysas eller skakas.

Vid användning i öppenvård kan läkemedlet tas ut ur kylskåpet och förvaras i en temperatur inte högre än 25ºC under en enda tidsperiod som inte överstiger 3 dagar. Om läkemedlet inte har använts vid slutet av denna period ska det slängas.

Särskilda anvisningar för destruktion
Produkten skall inte användas utan destrueras

- om förpackningen är bruten,
- om lösningen är färgad eller om partiklar flyter i den,
- om den av misstag varit fryst, eller
- om kylskåpet har gått sönder.

Produkten är endast avsedd för engångsbruk. Ta endast en dos Eprex från varje spruta. Om endast en del av dosen i sprutan krävs ska skyddet tas av innan kolven trycks ner till det önskade graderingsmärket så att överflödig lösning avlägsnas före injektion. För information om detta hänvisas till bipacksedeln, avsnitt 3. Hur du använder Eprex (anvisningar om hur du själv injicerar Eprex).

De förfyllda sprutorna är försedda med en PROTECS skyddsanordning för nålen, så att stickskador efter användning skall kunna förhindras. I bipacksedeln finns fullständiga anvisningar om hur förfyllda sprutor skall användas och hanteras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 2000 IE/ml klar och färglös
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 4000 IE/ml klar och färglös
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 10000 IE/ml klar och färglös
Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 40000 IE/ml klar och färglös