

Eporatio

M R_s F_f

Teva

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 30 000 IE/1 ml
(klar och färglös)

Särskilt läkemedel

Rekombinant humant erythropoietin

Aktiv substans:

Epoetin teta

ATC-kod:

B03XA01

Läkemedel från Teva omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

Eporatio injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 10 000 IE/1 ml, 1000 IE/0,5 ml, 20 000 IE/1 ml, 2000 IE/0,5 ml, 30 000 IE/1 ml, 3000 IE/0,5 ml, 4000 IE/0,5 ml och 5000 IE/0,5 ml

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

Texten är baserad på produktresumé: 09/2023.

Indikationer

- Behandling av symtomatisk anemi associerad med kronisk njursvikt hos vuxna patienter.
- Behandling av symtomatisk anemi hos vuxna cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen, andra epoetiner och derivat eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Okontrollerad hypertoni.

Dosering

Behandling med epoetin theta ska initieras av läkare med erfarenhet av ovan nämnda indikationer.

Dosering

Symtomatisk anemi associerad med kronisk njursvikt

Anemisymtom och följd tillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsbelastning; en läkares utvärdering av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig. Epoetin theta ska administreras antingen subkutant eller intravenöst för att öka hemoglobin till en nivå som inte överstiger 12 g/dl (7,45 mmol/l).

På grund av variabilitet inom patienter kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient observeras över eller under den önskade hemoglobinnivån. Variabilitet i hemoglobin bör hanteras genom dosändringar, med hänsyn till målintervall för hemoglobin från 10 g/dl (6,21 mmol/l) till 12 g/dl (7,45 mmol/l). En ihållande hemoglobinnivå över 12 g/dl (7,45 mmol/l) bör undvikas; vägledning för lämplig dosjustering när hemoglobinvärden överstiger 12 g/dl (7,45 mmol/l) observeras beskrivs nedan.

En ökning av hemoglobin större än 2 g/dl (1,24 mmol/l) under en fyra veckors period ska undvikas. Om ökningen av hemoglobin är större än 2 g/dl (1,24 mmol/l) under 4 veckor eller om hemoglobinvärdet överskrider 12 g/dl (7,45 mmol/l) ska dosen reduceras med 25–50 %. Det rekommenderas att hemoglobin kontrolleras varannan vecka tills nivåerna har stabiliserats och regelbundet därefter. Ifall hemoglobin värdet fortsätter att öka, ska behandlingen avbrytas tills hemoglobin nivån börjar sjunka, därefter ska terapin återupptas med en dos ca 25 % lägre än föregående dosnivå.

Ifall hypertoni förekommer, vid befintlig kardiovaskulär eller cerebrovasculär sjukdom, eller vid perifer kärlsjukdom, ska ökningen samt målnivå för hemoglobin utvärderas individuellt beroende av kliniskt tillstånd.

Behandling med epoetin theta indelas i två faser.

Korrektionsfasen

Subkutan administrering: Den initiala doseringen är 20 IE/kg kroppsvikt 3 gånger per vecka. Dosen kan ökas efter 4 veckor till 40 IE/kg 3 gånger per vecka om ökningen av hemoglobin inte är tillräcklig (<1 g/dl [0,62 mmol/l] inom 4 veckor). Ytterligare ökning om 25 % av den tidigare dosen kan göras med intervaller om en månad tills individuell målnivå för hemoglobin har uppnåtts.

Intravenös administrering: Den initiala doseringen är 40 IE/kg kroppsvikt 3 gånger per vecka. Dosen kan ökas efter 4 veckor till 80 IE/kg 3 gånger per vecka och vid behov med ytterligare ökning om 25 % av den tidigare dosen med intervaller om en månad.

Den maximala doseringen ska inte överstiga 700 IE/kg kroppsvikt per vecka, för någondera administreringsväg.

Underhållsfasen

Dosen bör justeras vid behov för att uppehålla den individuella målnivån för hemoglobin mellan 10 g/dl (6,21 mmol/l) till 12 g/dl (7,45 mmol/l), varvid en hemoglobinnivå om 12 g/dl (7,45 mmol/l) inte bör överskridas. Om dosjustering krävs för att uppehålla den önskade hemoglobinnivån, rekommenderas det att dosen justeras med ungefär 25 %.

Subkutan administrering: Veckodosen kan ges som en injektion per vecka eller tre gånger per vecka.

Intravenös administrering: Patienter som är stabila på en doseringsregim tre gånger per vecka kan övergå till administrering två gånger per vecka.

Om administreringsfrekvensen ändras bör hemoglobinnivån kontrolleras noga och dosjusteringar kan behövas.

Den maximala dosen bör inte överskrida 700 IE/kg kroppsvikt per vecka.

Om epoetin theta används i stället för ett annat epoetin bör hemoglobinnivån kontrolleras noga och samma administreringsväg användas.

Patienterna ska kontrolleras noga för att säkerställa att lägsta godkända effektiva dos av epoetin theta används för adekvat kontroll av anemisymtomen, samtidigt som en hemoglobinkoncentration under eller vid 12 g/dl (7,45 mmol/l) bibehålls.

Försiktighet ska iakttas vid dosökning av epoetin theta hos patienter med kronisk njursvikt. Alternativa förklaringar till det dåliga svaret ska övervägas hos patienter med dåligt hemoglobinsvar på epoetin theta (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Symtomatisk anemi hos cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi
Epoetin theta bör administreras subkutant till patienter med anemi (t.ex. hemoglobinkoncentration ≤ 10 g/dl [6,21 mmol/l]). Anemisymtom och följdillstånd kan variera med ålder, kön och total sjukdomsburda; en läkares utvärdering av den enskilda patientens kliniska förlopp och tillstånd är nödvändig.

På grund av variabilitet inom patienter kan enstaka individuella hemoglobinvärden för en patient observeras över eller under den önskade hemoglobinnivån. Variabilitet i hemoglobin bör hanteras genom dosändringar, med hänsyn till målintervall för hemoglobin från 10 g/dl (6,21 mmol/l) till 12 g/dl (7,45 mmol/l). En ihållande hemoglobinnivå över 12 g/dl (7,45 mmol/l) bör undvikas; vägledning för lämplig dosjustering när hemoglobinvärden överstigande 12 g/dl (7,45 mmol/l) observeras beskrivs nedan.

Den rekommenderade initiala dosen är 20 000 IE en gång per vecka, oberoende av kroppsvikt. Om hemoglobinvärdet efter 4 veckors behandling har ökat med minst 1 g/dl (0,62 mmol/l) bör samma dos ges fortsättningsvis. Om hemoglobinvärdet inte har ökat med minst 1 g/dl (0,62 mmol/l) bör en dubbling av veckodosen till 40 000 IE övervägas. Om hemoglobinökningen efter ytterligare 4 veckors behandling fortfarande är otillräcklig bör en ökning av veckodosen till 60 000 IE övervägas.

Den maximala dosen bör inte överskrida 60 000 IE per vecka.

Om hemoglobinvärdet efter 12 veckors behandling inte har ökat med minst 1 g/dl (0,62 mmol/l) är behandlingssvar inte sannolikt och behandlingen bör avbrytas.

Om ökningen av hemoglobin är större än 2 g/dl (1,24 mmol/l) under 4 veckor eller om hemoglobinnivån överskrider 12 g/dl (7,45 mmol/l) ska dosen reduceras med 25–50 %. Behandling med epoetin theta bör avbrytas tillfälligt om hemoglobinnivåerna överstiger 13 g/dl (8,07 mmol/l). Behandlingen ska återupptas med ungefär 25 % lägre dos än den tidigare när hemoglobinnivåerna faller till 12 g/dl (7,45 mmol/l) eller lägre.

Behandlingen bör fortsätta upp till 4 veckor efter avslutad kemoterapi.

Patienterna ska kontrolleras noga för att säkerställa att lägsta godkända dos av epoetin theta används för adekvat kontroll av anemisyttomen.

Särskilda populationer

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Eporatio för barn och ungdomar upp till 17 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Lösningen kan administreras subkutan eller intravenöst. Subkutan användning är att föredra hos patienter som inte genomgår hemodialys för att undvika punktion av perifera vener. Om epoetin theta används i stället för ett annat epoetin bör samma administreringsväg användas. Hos cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi ska epoetin theta administreras endast subkutan.

Subkutan injicering ska ges i buken, armen eller låret.

Injektionsställe bör växlas successivt och injektionen bör ges långsamt för att undvika obehag på injektionsstället.

Anvisningar om hantering av läkemedlet före administrering finns i avsnitt Hantering, hållbarhet och förvaring.

Varningar och försiktighet

Allmänt

Tilläggsbehandling med järn rekommenderas för alla patienter med serumferritinvärden under 100 mikrogram/l eller med transferrinmättnad under 20 %. För att säkerställa effektiv erytropoes ska järnstatus utvärderas för alla patienter före och under behandling.

Uteblivet svar på behandling med epoetin theta bör föranleda undersökning av bakomliggande faktorer. Brist på järn, folsyra eller vitamin B₁₂ minskar effektiviteten av epoetiner och bör därför korrigeras.

Pågående infektioner, inflammatoriska eller traumatiska episoder, ockult blodförlust, hemolys, aluminiumförgiftning, underliggande hematologiska sjukdomar eller benmärgsfibros kan också försämra det erytropoetiska svaret. Kontroll av antalet retikulocyter bör övervägas som en del av utvärderingen.

Ren erythrocyt aplasi (pure red cell aplasia, PRCA)

Om typiska orsaker till uteblivet svar på behandling är uteslutna och patienten har en plötslig hemoglobinsänkning i samband med retikulocytopeni bör en undersökning av antikroppar mot erytropoietin och benmärg övervägas för diagnos av ren erythrocyt aplasi. Utsättning av behandling med epoetin theta bör övervägas.

Ren erythrocyt aplasi orsakad av neutraliserande antikroppar mot erytropoietin har rapporterats i samband med erytropoietinbehandling, inklusive med epoetin theta. Det har visats att dessa antikroppar korsreagerar med alla epoetiner och patienter med misstänkt eller bekräftad förekomst av neutraliserande antikroppar mot erytropoietin bör inte övergå till epoetin theta (se avsnitt Biverkningar).

För att förbättra spårbarheten av epoetiner ska namnet på administrerat epoetin tydligt anges i patientjournalen.

En paradoxal sänkning av hemoglobinvärdet och utveckling av svår anemi associerad med lågt retikulocyttal ska föranleda avbrott av behandlingen med epoetin och testning för antierythropoietinantikroppar. Det har kommit fallrapporter om patienter med hepatit C som behandlats med interferon och ribavirin vid samtidig behandling med epoetiner. Epoetiner är inte godkända för behandling av anemi associerad med hepatit C.

Hypertoni

Patienter som behandlas med epoetin theta kan uppleva en blodtryckshöjning eller förvärring av befintlig hypertoni speciellt under den inledande fasen av behandlingen.

Därför ska särskild försiktighet iakttas hos patienter som behandlas med epoetin theta med noggrann övervakning och kontroll av blodtrycket. Blodtrycket bör vara adekvat kontrollerat före initiering och under behandling för att undvika akuta komplikationer, så som hypertensiv kris med encefalopatiliknande symtom (t.ex. huvudvärk, konfusion, talrubbningar, försämrad gång) och relaterade komplikationer (kramper, slaganfall), som också kan förekomma hos enskilda patienter med annars normalt eller lågt blodtryck. Om dessa reaktioner inträffar kräver de omedelbar läkarkontakt och medicinsk intensivvård. Särskild hänsyn ska tas till plötslig, skarp, migränliknande huvudvärk som kan vara ett möjligt varningstecken.

Förhöjt blodtryck kan kräva behandling med ett antihypertensivt läkemedel eller en doshöjning av befintligt antihypertensivt läkemedel. Dessutom måste en minskning av den administrerade dosen av epoetin theta övervägas. Om blodtrycksvärdena förblir höga kan det krävas ett temporärt avbrott i behandlingen med epoetin theta. När hypertonin har kontrollerats med mer intensifierad behandling kan behandling med epoetin theta återinsättas med en minskad dos.

Missbruk

Missbruk av epoetin theta av friska personer kan leda till en överdriven ökning av hemoglobin och hematokrit. Detta kan associeras med livshotande kardiovaskulära komplikationer.

Allvarliga hudbiverkningar

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 epoetin theta 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 epoetin theta får behandling med epoetin theta aldrig återupptas hos denna patient.

Särskilda populationer

På grund av begränsad erfarenhet kunde effektiviteten och säkerheten av epoetin theta inte bedömas hos patienter med nedsatt leverfunktion eller homozygot sicklecellanemi.

I kliniska studier hade patienter över 75 år en högre incidens av allvarliga och svåra ogynnsamma händelser oavsett orsaksförhållande till behandling med epoetin theta. Dessutom var dödsfall mer frekventa i denna patientgrupp jämfört med yngre patienter.

Laboratoriekontroller

Det rekommenderas att hemoglobinmätning, kontroll av fullständig blodbild och antalet blodplättar utförs regelbundet.

Symtomatisk anemi associerad med kronisk njursvikt

Användning av epoetin theta hos nefrosklerotiska patienter som inte ännu genomgår dialys bör fastställas individuellt, då en möjlig, accelererad progression av njursvikt inte med säkerhet kan uteslutas.

Under hemodialys kan patienter som behandlas med epoetin theta behöva ökad antikoagulationsbehandling för att förebygga trombos i den arteriovenösa shunten.

Hos patienter med kronisk njursvikt bör hemoglobinkoncentrationen vid underhållsbehandling inte överstiga den övre gränsen av målvärdet för hemoglobinkoncentrationen som rekommenderas i avsnitt Dosering. En ökad risk för dödsfall och allvarliga kardiovaskulära händelser observerades i kliniska studier när epoetiner administrerades för att uppnå ett hemoglobinvärde över 12 g/dl (7,45 mmol/l). Kontrollerade kliniska studier har inte visat signifikanta fördelar som beror på administrering av epoetiner, när hemoglobinkoncentrationen ökas till en högre nivå än nödvändigt för att kontrollera anemisymtom och för att undvika blodtransfusion.

Försiktighet ska iakttas vid dosökning av epoetin theta hos patienter med kronisk njursvikt eftersom höga kumulativa epoetindoser kan vara förknippade med en ökad risk för mortalitet, allvarliga kardiovaskulära och cerebrovaskulära händelser. Alternativa förklaringar till det dåliga svaret ska övervägas hos patienter med dåligt hemoglobinsvar på epoetiner (se avsnitt Dosering och Farmakodynamik).

Symtomatisk anemi hos cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi

Effekt på tumörtillväxt

Epoetiner är tillväxtfaktorer som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar.

Erytropoietinreceptorer kan finnas uttryckta på ytan av en mängd olika tumörceller. Liksom med alla tillväxtfaktorer finns en misstanke om att epoetiner skulle kunna stimulera tillväxten av eventuella maligniteter (se avsnitt Farmakodynamik).

I flera kontrollerade studier har inte epoetiner visats förbättra total överlevnad eller minska risken för tumörprogression hos patienter med anemi associerad med cancer. I kontrollerade kliniska studier har användning av epoetiner visat:

- förkortad tid till tumörprogression hos patienter med avancerad huvud- och halscancer som får strålbehandling vid administrering för att uppnå ett hemoglobinvärde högre än 14 g/dl (8,69 mmol/l),
- förkortad total överlevnad och ökat antal dödsfall på grund av sjukdomsprogression vid 4 månader hos patienter med metastaserad bröstcancer, som får kemoterapi, vid administrering för att uppnå ett hemoglobinvärde på 12–14 g/dl (7,45–8,69 mmol/l),
- ökad risk för dödsfall vid administrering för att uppnå ett hemoglobinvärde på 12 g/dl (7,45 mmol/l) hos patienter med aktiv malign sjukdom som varken får kemoterapi eller strålbehandling.

Epoetiner är inte indicerade för användning hos denna patientpopulation.

Med hänsyn till det som nämns ovan, bör blodtransfusioner i vissa kliniska situationer föredras som behandling för att kontrollera anemi hos cancerpatienter. Beslutet att administrera rekombinanta erytropoietiner bör baseras på en värdering av risker mot nytta efter diskussion med den individuella patienten som bör ta hänsyn till den specifika kliniska bilden. Faktorer som bör tas hänsyn till i värderingen bör inkludera typ av tumör och tumörens stadium, graden av anemi, förväntad överlevnad, omgivningen där patienten behandlas och patientens önskemål (se avsnitt Farmakodynamik).

Hjälpämnen

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

Interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av epoetin theta i gravida kvinnor. Djurstudier med andra epoetiner tyder inte på direkta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Eporatio under graviditet.

Amning

Det är okänt om epoetin theta/metaboliter utsöndras i bröstmjöl, men data från nyfödda visar varken absorption eller farmakologisk aktivitet av erytropoietin när det ges tillsammans med bröstmjöl. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Eporatio efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Inga data finns tillgängliga.

Trafik

Epoetin theta har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Ungefär 9 % av patienterna kan förväntas uppleva en biverkning. De vanligaste biverkningarna är hypertoni, influensaliknande sjukdom och huvudvärk.

Biverkningar i tabellform

Säkerheten för epoetin theta har utvärderats baserat på resultat från kliniska studier som inkluderade 972 patienter.

Biverkningar klassificeras i tabell 1 nedan enligt organsystem. Frekvensgrupperingarna definieras enligt följande konvention:

Mycket vanliga:	$\geq 1/10$;
Vanliga:	$\geq 1/100$, $< 1/10$;
Mindre vanliga:	$\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$;
Sällsynta:	$\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$;
Mycket sällsynta:	$< 1/10\ 000$;
Ingen känd frekvens:	kan inte beräknas från tillgängliga data.

Tabell 1: Biverkningar			
Organsystem	Biverkning	Frekvens	
		Symtomatisk anemi associerad med kronisk njursvikt	Symtomatisk anemi hos cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi
Blodet och lymfsystemet	Ren erythrocytaplasi (Pure red cell aplasia, PRCA)*	Ingen känd frekvens	—
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner	Ingen känd frekvens	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Vanliga	
Blodkär!	Hypertoni*	Vanliga	
	Hypertensiv kris*	Vanliga	—
	Shunttrombos*	Vanliga	—
	Tromboemboliska händelser	—	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad	Hudreaktioner*	Vanliga	
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi	—	Vanliga
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Influensaliknande sjukdom*	Vanliga	
*Se underrubriken: " Beskrivning av valda biverkningar" nedan			

Beskrivning av valda biverkningar

Hos patienter med kronisk njursvikt har ren erythrocytaplasi medierad av neutraliserande antikroppar mot erythropoietin rapporterats i association med epoetin theta-behandling efter försäljningsstart. Om ren erythrocytaplasi diagnostiseras måste behandling med epoetin theta avbrytas och patienterna bör inte övergå till ett annat rekombinant epoetin (se avsnitt Varningar och försiktighet).

En av de vanligaste biverkningarna vid behandling med epoetin theta är en höjning av blodtrycket eller förvärring av existerande hypertoni, speciellt under den inledande fasen av behandlingen. Hypertoni förekommer hos patienter med kronisk njursvikt oftare under korrektionsfasen än under underhållsfasen. Hypertoni kan behandlas med lämpliga läkemedel (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Hypertensiv kris med encefalopatiliknande symtom (t.ex. huvudvärk, konfusion, talrubbingar, försämrad gång) och relaterade komplikationer (kramper, slaganfall), kan också förekomma hos enskilda patienter med annars normalt eller lågt blodtryck (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Shunttrombos kan förekomma, särskilt hos patienter med en tendens till hypotoni eller vars arteriovenösa fistel visar komplikationer (t.ex. stenoser, aneurysmer) (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Hudreaktioner så som utslag, klåda eller reaktioner på injektionsstället kan förekomma.

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).

Symtom på influensaliknande sjukdom så som feber, frossbrytningar och asteniska tillstånd har rapporterats.

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

Epoetin theta har en mycket vid terapeutisk bredd. Vid överdosering kan polycytemi förekomma. Vid fall av polycytemi ska ett temporärt uppehåll med epoetin theta göras.

Om svår polycytemi uppträder kan konventionella metoder (flebotomi) vara indicerade för att minska hemoglobinnivån.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Humant erythropoietin är ett endogent glykoproteinhormon som primärt reglerar erytropoesen genom en specifik interaktion med erythropoietinreceptorn på erytroida stamceller i benmärgen. Det verkar som en mitosstimulerande faktor och ett differentierande hormon. Bildningen av erythropoietin sker huvudsakligen i njurarna och regleras av njurarna som svar på förändringar i syresättningen av vävnaderna. Produktionen av endogent erythropoietin är nedsatt hos patienter med kronisk njursvikt och den primära orsaken till deras anemi är brist på erythropoietin. Hos patienter med cancer som får kemoterapi är etiologin till anemin multifaktoriell. Hos dessa patienter bidrar både erythropoietinbristen och ett minskat svar från erytroida stamceller på endogent erythropoietin signifikant till deras anemi.

Epoetin theta har identisk aminosyrasekvens och likartad kolhydratsammansättning (glykosylering) som endogent humant erythropoietin.

Preklinisk effekt

Den biologiska effekten av epoetin theta har visats efter intravenös och subkutan administrering i olika djurmodeller *in vivo* (möss, råttor, hundar). Efter administrering av epoetin theta ökar antalet erythrocyter, hematokritvärdena och antalet retikulocyter.

Klinisk effekt och säkerhet

Symtomatisk anemi associerad med kronisk njursvikt

Data från korrektionsfasstudier på 284 patienter med kronisk njursvikt visar att hemoglobinsvaren (definierade som hemoglobinnivåer över 11 g/dl vid två mätningar i följd) i epoetin theta-gruppen (88,4 % respektive 89,4 % i studier på patienter som genomgår dialys och patienter som inte ännu genomgår dialys) var jämförbara med epoetin beta (86,2 % respektive 81,0 %). Mediantiden till svar var likartad i

behandlingsgrupperna med 56 dagar hos hemodialyspatienterna och 49 dagar hos patienter som inte ännu genomgår dialys.

Två randomiserade kontrollerade studier genomfördes på 270 hemodialyspatienter och 288 patienter som inte ännu genomgick dialys och som stod på stabil behandling med epoetin beta. Patienterna randomiserades till att fortsätta med sin nuvarande behandling eller till att övergå till epoetin theta (samma dos som epoetin beta) för att uppehålla sina hemoglobinnivåer. Under utvärderingsperioden (veckorna 15–26) var medel- och mediannivån av hemoglobin hos patienter behandlade med epoetin theta så gott som identisk med deras utgångsnivå för hemoglobin. I dessa två studier övergick 180 hemodialyspatienter och 193 patienter som inte genomgick dialys från behandling i underhållsfasen med epoetin beta till behandling med epoetin theta under en period om sex månader med stabila hemoglobinvärden och en liknande säkerhetsprofil som epoetin beta. I de kliniska studierna avbröt de patienter som inte ännu genomgick dialys (subkutan administrering) studien mera frekvent än hemodialys patienter (intravenös administrering), eftersom dessa patienter måste avsluta studien när dialys påbörjades.

I två långtidsstudier utvärderades effektiviteten av epoetin theta hos 124 hemodialyspatienter och 289 patienter som inte ännu genomgick dialys. Hemoglobinnivåerna kvarstod inom det önskade målområdet och epoetin theta tolererades väl över en period på upp till 15 månader.

I de kliniska studierna behandlades predialyspatienterna en gång per vecka med epoetin theta, 174 patienter i underhållsfasstudien och 111 patienter i långtidsstudien.

Poolade post hoc-analyser av kliniska studier med epoetiner har utförts på patienter med kronisk njursvikt (patienter som genomgår dialys, inte genomgår dialys, patienter med och utan diabetes). En tendens mot högre riskestimat för mortalitet oavsett orsak, kardiovaskulära och cerebrovaskulära händelser som var förknippade med högre kumulativa epoetindoser oberoende av diabetes- eller dialysstatus observerades (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Symtomatisk anemi hos cancerpatienter med icke-myeloida maligniteter som behandlas med kemoterapi
409 cancerpatienter som fick kemoterapi inkluderades i två prospektiva, randomiserade dubbelblinda placebokontrollerade studier. Den första studien genomfördes på 186 anemiska patienter med icke-myeloida maligniteter (55 % med hematologiska maligniteter och 45 % med solida tumörer) som behandlades med icke-platinabaserad kemoterapi. Den andra studien genomfördes på 223 patienter med olika solida tumörer som behandlades med platinabaserad kemoterapi. I båda studierna resulterade behandling med epoetin theta i ett signifikant hemoglobinsvar ($p < 0,001$) definierat som en ökning av hemoglobin med ≥ 2 g/dl utan transfusion, och en signifikant reduktion av transfusionsbehov ($p < 0,05$) jämfört med placebo.

Effekt på tumörtillväxt

Erytropoietin är en tillväxtfaktor som primärt stimulerar produktionen av röda blodkroppar. Erytropoietinreceptorer kan finnas uttryckta på ytan av en mängd olika tumörceller.

Överlevnad och tumörprogression har undersökts i fem stora kontrollerade studier som omfattade totalt 2 833 patienter. Fyra av dessa var dubbelblinda, placebokontrollerade studier och en var en öppen studie. Två av studierna rekryterade patienter som behandlades med kemoterapi. Målvärdet för hemoglobinkoncentrationen var >13 g/dl i två studier och 12–14 g/dl i de övriga tre studierna. I den öppna studien sågs ingen skillnad i total överlevnad mellan patienter behandlade med rekombinant humant erytropoietin och kontroller. I de fyra placebokontrollerade studierna låg riskkvoterna för total överlevnad mellan 1,25 och 2,47 till fördel för kontrollerna. Dessa studier har genomgående visat en oförklarlig statistiskt signifikant ökad mortalitet hos patienter som har anemi som förknippas med olika vanliga

cancertyper och som har fått rekombinant humant erythropoietin jämfört med kontroller. Resultatet för total överlevnad i studierna kunde inte förklaras på ett tillfredsställande sätt av skillnaderna i incidens av trombos och trombosrelaterade komplikationer mellan patienter som fått rekombinant humant erythropoietin och patienter i kontrollgruppen.

Data från tre placebokontrollerade kliniska studier som genomfördes med epoetin theta på 586 anemiska cancerpatienter visade ingen negativ effekt av epoetin theta på överlevnaden. Under studierna var mortaliteten lägre i epoetin theta-gruppen (6,9 %) jämfört med placebo (10,3 %).

Det har också utförts en systematisk översikt som omfattade mer än 9 000 cancerpatienter som deltog i 57 kliniska studier. Metaanalys av data för total överlevnad gav ett punktestimat för riskkvot på 1,08 till fördel för kontrollerna (95 % KI: 0,99, 1,18; 42 studier och 8 167 patienter). En ökad relativ risk för tromboemboliska händelser (RR 1,67, 95 % KI: 1,35, 2,06; 35 studier och 6 769 patienter) observerades hos patienter behandlade med rekombinant humant erythropoietin. Det finns således följdriktiga bevis som tyder på avsevärd skada för patienter med cancer som behandlas med rekombinant humant erythropoietin. Det är oklart i vilken utsträckning dessa resultat gäller användning av rekombinant humant erythropoietin hos kemoterapibehandlade cancerpatienter för att nå hemoglobinkoncentrationer som understiger 13 g/dl, eftersom få patienter med dessa egenskaper var inkluderade i de data som granskats.

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 studier med flera epoetinpreparat. Metaanalys av totala överlevnadsdata gav en punktskattning av riskkvoten på 1,06 till förmån för kontrollerna (95 % KI: 1,00, 1,12; 53 studier och 13 933 patienter) och för cancerpatienterna som fick kemoterapi var riskkvoten för total överlevnad 1,04 (95 % KI: 0,97, 1,11; 38 studier och 10 441 patienter). Metaanalyser tyder också konsekvent på en signifikant ökad relativ risk för tromboemboliska händelser hos cancerpatienter som får rekombinant humant erythropoietin (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Farmakokinetik

Allmänt

Epoetin thetas farmakokinetiska egenskaper har undersökts hos friska frivilliga, hos patienter med kronisk njursvikt och hos cancerpatienter som fick kemoterapi. Epoetin thetas farmakokinetiska egenskaper är oberoende av både ålder och kön.

Subkutan administrering

Efter subkutan injektion av 40 IE/kg kroppsvikt epoetin theta på tre olika ställen (överarm, buk, lår) hos friska frivilliga observerades liknande profiler för plasmanivå. Graden av absorption (AUC) var något högre efter injektion i buken jämfört med de andra ställena. Maximal koncentration uppnås efter i genomsnitt 10–14 timmar och den genomsnittliga terminala halveringstiden är cirka 22–41 timmar.

Den genomsnittliga biotillgängligheten för epoetin theta efter subkutan administrering är cirka 31 % jämfört med intravenös administrering.

Efter subkutan injektion av 40 IE/kg kroppsvikt hos predialyspatienter med kronisk njursvikt resulterar den förlängda absorptionen i en koncentrationsplatå, varvid den maximala koncentrationen nås efter i genomsnitt cirka 14 timmar. Den terminala halveringstiden är längre än efter intravenös administrering med ett genomsnitt på 25 timmar efter enkeldos och 34 timmar vid jämviktstillstånd efter upprepad dosering tre gånger per vecka, utan att det leder till ackumulering av epoetin theta.

Hos cancerpatienter som får kemoterapi är den terminala halveringstiden efter upprepad subkutan administrering av 20 000 IE epoetin theta en gång per vecka 29 timmar efter den första dosen och 28 timmar vid jämviktstillstånd. Ingen ackumulering av epoetin theta observerades.

Intravenös administrering

Hos patienter med kronisk njursvikt som genomgår hemodialys är eliminationshalveringstiden för epoetin theta 6 timmar efter enkeldos och 4 timmar vid jämviktstillstånd efter upprepad intravenös administrering av 40 IE/kg kroppsvikt epoetin theta tre gånger per vecka. Ingen ackumulering av epoetin theta observerades. Efter intravenös administrering närmar sig distributionsvolymen total blodvolym.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier med epoetin theta avseende säkerhetsfarmakologi och allmäntoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Gängse studier i association med epoetin theta-behandling avseende gentoxicitet och reproduktionseffekter visade inte några särskilda risker för människa

I reproduktionstoxikologiska studier genomförda i association med epoetin theta-behandling observerades effekter som tolkades som sekundära till minskad maternell kroppsvikt vid doser som var mycket högre än den rekommenderade humana dosen.

Innehåll

Eporatio 1 000 IE/0,5 ml: 1 000 IE (8,3 mikrogram) epoetin theta i 0,5 ml injektionsvätska, motsvarande 2 000 IE (16,7 mikrogram) epoetin theta per ml.

Eporatio 2 000 IE/0,5 ml: 2 000 IE (16,7 mikrogram) epoetin theta i 0,5 ml injektionsvätska, motsvarande 4 000 IE (33,3 mikrogram) epoetin theta per ml.

Eporatio 3 000 IE/0,5 ml: 3 000 IE (25 mikrogram) epoetin theta i 0,5 ml injektionsvätska, motsvarande 6 000 IE (50 mikrogram) epoetin theta per ml.

Eporatio 4 000 IE/0,5 ml: 4 000 IE (33,3 mikrogram) epoetin theta i 0,5 ml injektionsvätska, motsvarande 8 000 IE (66,7 mikrogram) epoetin theta per ml.

Eporatio 5 000 IE/0,5 ml: 5 000 IE (41,7 mikrogram) epoetin theta i 0,5 ml injektionsvätska, motsvarande 10 000 IE (83,3 mikrogram) epoetin theta per ml.

Eporatio 10 000 IE/1 ml: 10 000 IE (83,3 mikrogram) epoetin theta i 1 ml injektionsvätska, motsvarande 10 000 IE (83,3 mikrogram) epoetin theta per ml.

Eporatio 20 000 IE/1 ml: 20 000 IE (166,7 mikrogram) epoetin theta i 1 ml injektionsvätska, motsvarande 20 000 IE (166,7 mikrogram) epoetin theta per ml.

Eporatio 30 000 IE/1 ml: 30 000 IE (250 mikrogram) epoetin theta i 1 ml injektionsvätska, motsvarande 30 000 IE (250 mikrogram) epoetin theta per ml.

Samtliga styrkor innehåller även: Natriumdivätefosfatdihydrat, natriumklorid, polysorbat 20, trometamol, saltsyra (6 M) (för justering av pH), vatten för injektionsvätskor.

Epoetin theta (rekombinant humant erythropoietin) framställs i ovarialceller från kinesisk hamster (CHO-K1) med rekombinant DNA-teknologi.

Blandbarhet

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

Miljöpåverkan

Epoetin teta

Miljörisk: Användning av aminosyror, proteiner och peptider bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljörisk-bedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön. Även om biomolekyler såsom vacciner och hormoner är undantagna, bör de fortfarande betraktas som biologiskt aktiva.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Eporatio 1 000 IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
2 år

Eporatio 2 000 IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
2 år

Eporatio 3 000 IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
2 år

Eporatio 4 000 IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
2 år

Eporatio 5 000 IE/0,5 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
30 månader

Eporatio 10 000 IE/1 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
30 månader

Eporatio 20 000 IE/1 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
30 månader

Eporatio 30 000 IE/1 ml injektionsvätska, lösning i förfylld spruta
30 månader

För ambulatorisk användning kan patienten ta produkten ur kylskåpet och förvara den vid en temperatur på högst 25 °C under en enstaka period på upp till 7 dagar utan att överskrida utgångsdatumet. När läkemedlet har tagits ur kylskåpet måste det användas inom denna period eller förstöras.

Förvaras i kylskåp (2 °C – 8 °C).

Får ej frysas.

Förvara den förfyllda sprutan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

De förfyllda sprutorna är endast avsedda för engångsbruk.

Lösningen ska inspekteras visuellt före användning. Endast klara, färglösa lösningar utan partiklar ska användas. Injektionsvätskan, lösningen, ska ej skakas. Den bör tillåtas att uppnå en behaglig temperatur (15 °C-25 °C) för injektion.

Anvisningar om hur läkemedlet injiceras finns i bipacksedeln.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

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

6 styck förfylld spruta med säkerhetskanyl, 3719:40, F

6 styck förfylld spruta, *tillhandahålls ej*

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

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

6 styck förfylld spruta med säkerhetskanyl, 425:33, F

6 styck förfylld spruta, *tillhandahålls ej*

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

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 20 000 IE/1 ml (klar och färglös)

4 styck förfylld spruta med säkerhetskanyl, 4886:25, F

4 styck förfylld spruta, *tillhandahålls ej*

4 styck förfylld spruta med säkerhetsanordning (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 2000 IE/0,5 ml (klar och färglös)

6 styck förfylld spruta med säkerhetskanyl, 525:82, F

6 styck förfylld spruta, *tillhandahålls ej*

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

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 30 000 IE/1 ml (klar och färglös)

4 styck förfylld spruta med säkerhetskanyl, 7428:25, F

4 styck förfylld spruta, *tillhandahålls ej*

4 styck förfylld spruta med säkerhetsanordning (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 3000 IE/0,5 ml (klar och färglös)

6 styck förfylld spruta med säkerhetskanyl, 770:01, F

6 styck förfylld spruta, *tillhandahålls ej*

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

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 4000 IE/0,5 ml (klar och färglös)

6 styck förfylld spruta med säkerhetskanyl, 1014:20, F

6 styck förfylld spruta, *tillhandahålls ej*

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

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 5000 IE/0,5 ml (klar och färglös)

6 styck förfylld spruta med säkerhetskanyl, 2000:01, F

6 styck förfylld spruta, *tillhandahålls ej*

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

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

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

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 20 000 IE/1 ml

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 30 000 IE/1 ml

Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta 5000 IE/0,5 ml