

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА



EPREX
ЕПРЕКС

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
<i>Кратка характеристика на продукта - Приложение 1</i>
Към РУ <u>1398</u> / <u>14.01.2008</u>
Одобрено: <u>N=9/04.12.2007</u>

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

EPREX
ЕПРЕКС

1000 IU/0.5 ml, 2000 IU/0.5 ml, 3000 IU/0.3 ml, 4000 IU/0.4 ml, 5000 IU/0.5 ml, 6000 IU/0.6 ml, 8000 IU/0.8 ml, 10 000 IU/1.0 ml.

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Предварително напълнена спринцовка от 0.5 ml, съдържаща 1000 IU или 8.4 µg epoetin alfa

Предварително напълнена спринцовка от 0.5 ml, съдържаща 2000 IU или 16.8 µg epoetin alfa

Предварително напълнена спринцовка от 0.3 ml, съдържаща 3000 IU или 25.2 µg epoetin alfa

Предварително напълнена спринцовка от 0.4 ml, съдържаща 4000 IU или 33.6 µg epoetin alfa

Предварително напълнена спринцовка от 0.5 ml, съдържаща 5000 IU или 42.0 µg epoetin alfa

Предварително напълнена спринцовка от 0.6 ml, съдържаща 6000 IU или 50.4 µg epoetin alfa

Предварително напълнена спринцовка от 0.8 ml, съдържаща 8000 IU или 67.2 µg epoetin alfa

Предварително напълнена спринцовка от 1.0 ml, съдържаща 10 000 IU или 84 µg epoetin alfa

За състава на помощните вещества вж. 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

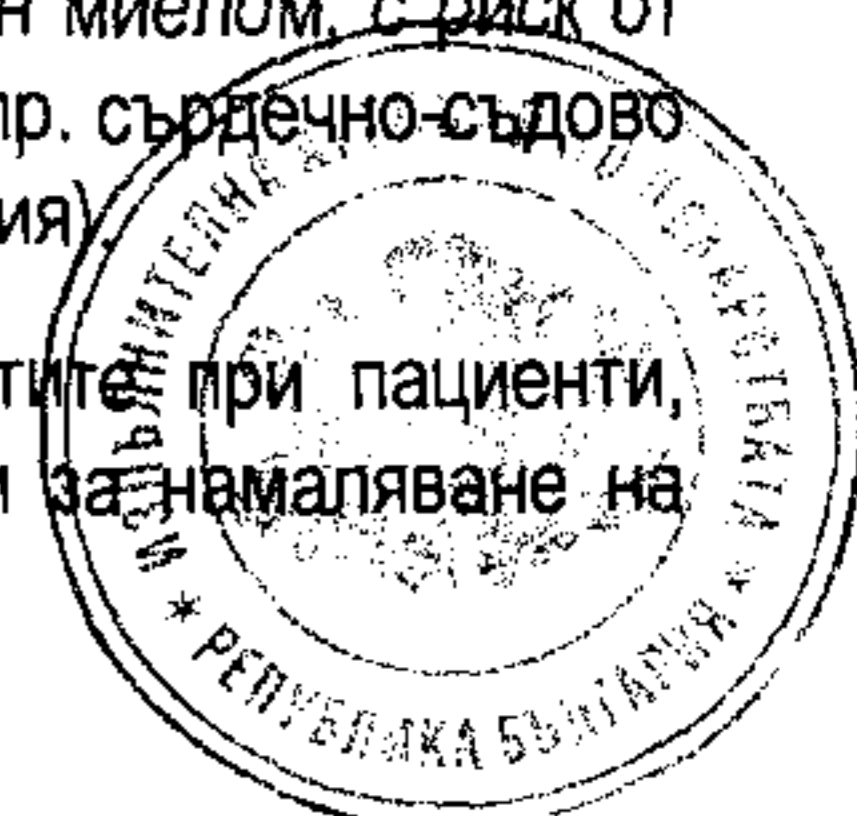
Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. ПОКАЗАНИЯ

- ◆ Лечение на анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност, при деца и възрастни пациенти на хемодиализа и възрастни пациенти на перитонеална диализа.
- ◆ Лечение на тежка анемия от бъбречен произход, придружавана от клинични симптоми при възрастни пациенти с бъбречна недостатъчност, непровеждащи диализа.
- ◆ Лечение на анемия и редуциране на необходимостта от трансфузия при възрастни пациенти на химиотерапия със солидни тумори, малигнен лимфом, или мултиплен миелом, с риск от трансфузия, преценен въз основа на общото състояние на пациента (напр. сърдечно-съдово заболяване, анемия, датираща преди започване лечението с химиотерапия).
- ◆ EPREX може да се използва за увеличаване на броя на еритроцитите при пациенти, включени в програма за предварително вземане на автоложна кръв и за намаляване на



EPREX syringes – Кратка характеристика на продукта

необходимостта от преливане на алогенна кръв при пациенти с умерена анемия. Употребата му при това показание трябва да бъде прецизирана с оглед съобщавания риск от тромбоемболични инциденти. Лечението трябва да се прилага само при пациенти с умерена анемия (Hb 10 – 13 g/dl [6.2 – 8.1 mmol/l], без железен дефицит), които са предвидени за голяма елективна операция и се очаква необходимост от повече кръв (4 или повече единици за жени или 5 или повече единици за мъже).

- ◆ EPREX може да се използва за намаляване на необходимостта от преливане на алогенна кръв при възрастни пациенти без железен дефицит преди голяма планова елективна ортопедична операция при наличие на голям риск от хемотрансфузионни усложнения. Употребата трябва да бъде предимно при пациенти с умерена анемия (Hb 10 – 13 g/dl), при които няма възможност за предварително вземане на кръв и се очаква умерена кръвозагуба (900 до 1800 мл).

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

4.2. ДОЗИРОВКА И НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Начин на приложение

Както при всички други лекарствени продукти за парентерално приложение преди употреба трябва да се провери, че няма наличие на частици или промяна в цвета на инжекционния разтвор.

- а) интравенозно инжектиране: инжектира се поне 1 до 5 минути, в зависимост от общата доза. При пациенти на хемодиализа болус-инжекцията може да бъде дадена по време на диализната процедура чрез подходящ венозен вход в диализната линия. Друга алтернатива е въвеждането на инжекцията през фистулна игла-туба при приключване на хемодиализната процедура, последвано от прилагане на 10 ml изотоничен разтвор за промиване на системата и за осигуряване на пълно достигане на лекарствения продукт до кръвообращението.

По-бавно инжектиране се препоръчва при пациенти, развили грипоподобни симптоми.

Не трябва да се въвежда чрез венозна инфузия или да се смесва с други лекарствени продукти.

- б) подкожно приложение: максималният обем за една апликация в едно място за инжектиране е 1 ml. При необходимост от по-големи обеми за инжектиране, трябва да се използват повече от едно място за инжектиране.

Инжектирането трябва да става в областта на крайниците или предната коремна стена.

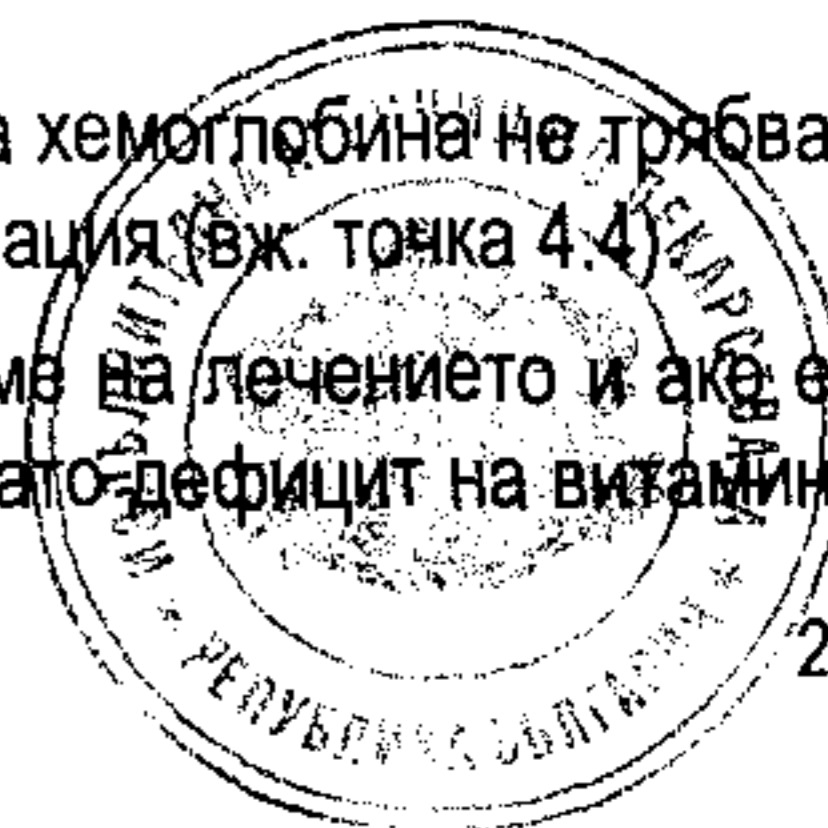
Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност с траен съдов достъп (пациенти на хемодиализа) интравенозното приложение е за предпочитане. При липса на траен съдов достъп (пациенти в преддиализен стадий и пациенти на перитонеална диализа) EPREX може да се приложи подкожно.

Целта е да се достигне концентрация на хемоглобина между 10 и 12 g/dl (6.2 – 7.5 mmol/l) при възрастни и между 9.5 и 11 g/dl (5.9 – 6.8 mmol/l) при деца.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност концентрацията на хемоглобина не трябва да надвишава горната граница на прицелната хемоглобинова концентрация (вж. точка 4.4).

Стойностите на желязото трябва да бъдат изчислени преди и по време на лечението и ако е необходимо, трябва да се добави желязо. Други причини за анемия, [като дефицит на витамин



EPREX syringes – Кратка характеристика на продукта

V_{12} или фолиева киселина], трябва да бъдат изключени, преди началото на лечение с ероетин alfa. Липсата на отговор при лечение с ероетин alfa трябва да даде повод за търсене на причинни фактори. Те включват: желязен, фолиев или V_{12} дефицит; алуминиева интоксикация, интеркурентни инфекции, възпалителни или травматични епизоди, окултно кървене, хемолиза, и костно-мозъчна фиброза от някакъв произход.

Възрастни пациенти на хемодиализа:

При пациенти на хемодиализа с траен съдов достъп, интравенозното приложение е за предпочитане. Лечението се разделя на две фази:

Коригираща фаза

50 IU/kg три пъти седмично. Когато е необходима корекция на дозата, това се прави през интервали най-малко от 4 седмици. Увеличаването или намаляването на дозата трябва да става с 25 IU/kg три пъти седмично.

Поддържаща фаза

Дозата се коригира с цел да се достигнат желани нива на хемоглобина между 10 - 12 g/dl (6.2 – 7.5 mmol/l).

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

Наличните клинични данни показват, че при пациенти с много ниски изходни нива на хемоглобин (< 6 g/dl или 3.75 mmol/l) може да са необходими по-високи поддържащи дози, в сравнение с пациенти с не толкова тежка изходна анемия (> 8 g/dl или > 5 mmol/l)

Деца на хемодиализа:

Лечението се разделя на две фази:

Коригираща фаза

50 IU/kg, три пъти седмично, чрез интравенозно приложение. Когато е необходима, корекцията на дозата трябва да става постепенно с промяна в дозата от 25 IU/kg три пъти седмично през интервали най-малко от 4 седмици до постигане на желаната цел.

Поддържаща фаза

Дозата се коригира с цел да се достигнат желани нива на хемоглобина между 9.5 и 11 g/dl (5.9 – 6.8 mmol/l).

Обикновено деца под 30 kg изискват по-високи поддържащи дози, отколкото деца над 30 kg и възрастни. Например, в клинични проучвания са наблюдавани следните поддържащи дози след 6 месечно лечение:

тегло (kg)	Доза (IU/kg, прилагана 3 пъти седмично)	
	средна	обичайна поддържаща
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Наличните клинични данни показват, че при пациенти, чийто начален хемоглобин е много нисък (< 6.8 g/dl или < 4.25 mmol/l) може да се изискват по-високи поддържащи дози, отколкото при пациенти, чийто начален хемоглобин е по-висок (> 6.8 g/dl или > 4.25 mmol/l).

Възрастни предиализни пациенти

При липса на траен съдов достъп EPREX може да се приложи подкожно.



EPREX syringes – Кратка характеристика на продукта

Лечението се разделя на две фази:

Коригираща фаза

Начална доза от 50 IU/kg, три пъти седмично, последвана при необходимост от повишаване на дозата с 25 IU/kg (три пъти седмично), докато се постигнат желаните концентрации на хемоглобина (това се извършва постепенно в интервали поне от 4 седмици).

Поддържаща фаза

Установяване на дозата с цел поддържане нивата на хемоглобина в желаните концентрации: Hb между 10 и 12 g/dl (6.2 – 7.5 mmol/l) (поддържаща доза между 17 и 33 IU/kg, три пъти седмично).

Максималната доза не трябва да превишава 200 IU/kg, три пъти седмично.

Възрастни пациенти на перитонеална диализа

При липса на траен съдов достъп EPREX може да се приложи подкожно.

Лечението се разделя на две фази:

Коригираща фаза

Началната доза е 50 IU/kg, два пъти седмично

Поддържаща фаза

Установяване на дозата с цел поддържане нивата на хемоглобина в желаните концентрации: Hb между 10 и 12 g/dl (6.2 – 7.5 mmol/l) (поддържаща доза между 25 и 50 IU/kg, два пъти седмично чрез две еднакви инжекции).

Възрастни онкологично болни пациенти със симптоматична анемия, приемащи химиотерапия

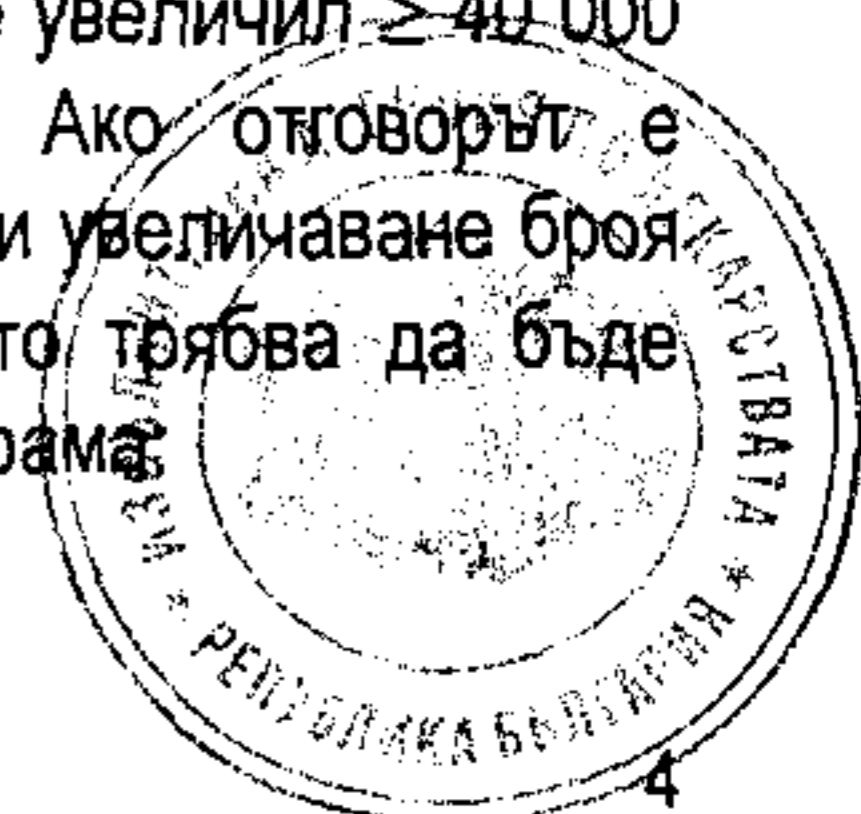
Трябва да бъде използван подкожен път на въвеждане.

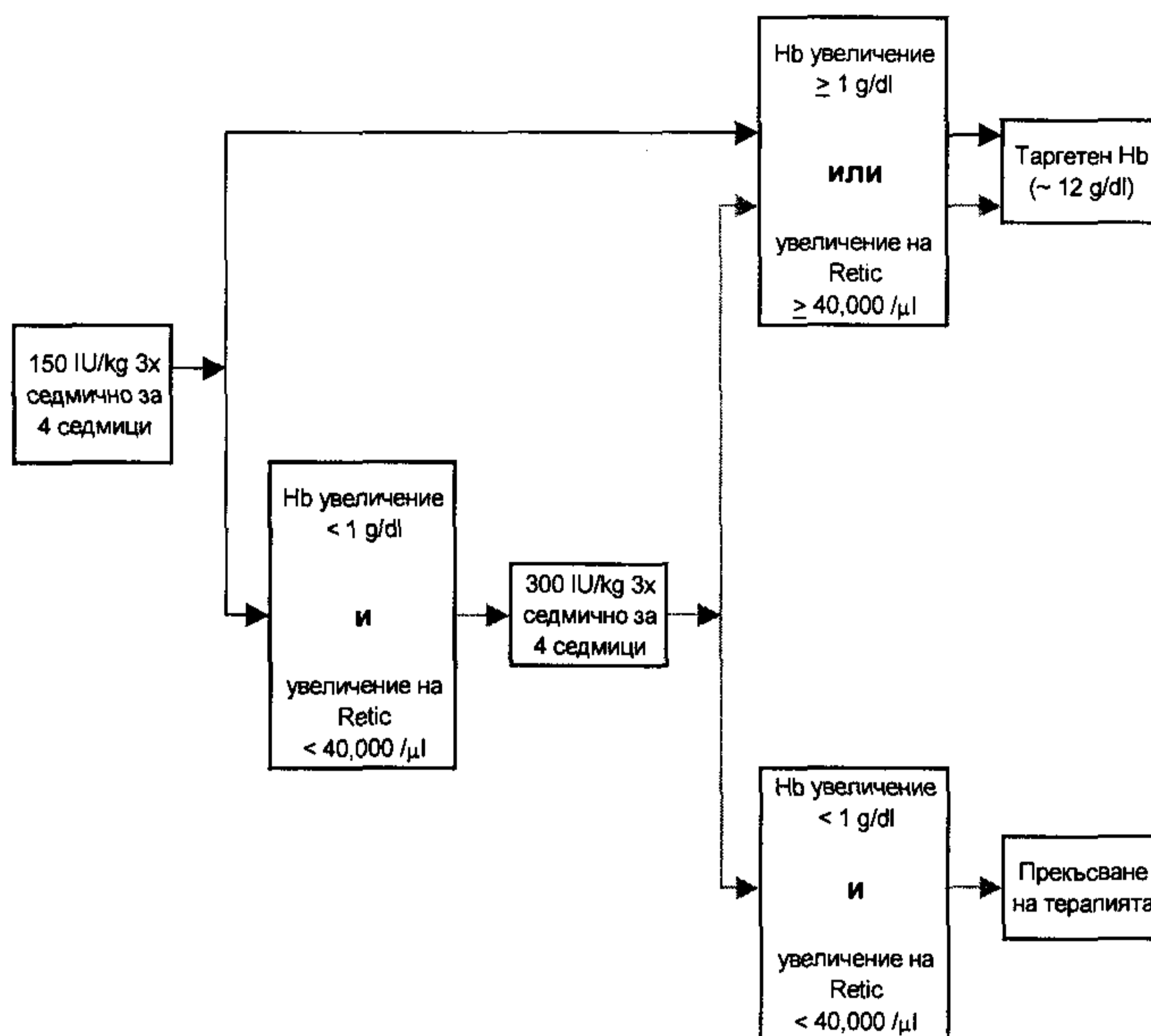
Epoetin alfa може да се прилага при пациенти с анемия (Hb \leq 11 g/dl [6.8 mmol/l])

Прицелната концентрация на хемоглобина трябва да бъде до 12 g/dl (7.5 mmol/l) при мъже и жени, и не трябва да се превишава.

Epoetin alfa трябва да продължи да се прилага един месец след приключване на химиотерапията.

Началната доза е 150 IU/kg, приложена подкожно три пъти седмично. EPREX също може да се прилага подкожно веднъж седмично с начална доза от 450 IU/kg. Ако след четириседмично лечение хемоглобинът се е увеличил поне с 1 g/dl (0.62 mmol/L) или броят на ретикулоцитите се е увеличил \geq 40 000 клетки/ μ l над изходното ниво, дозата трябва да остане на 150 IU/kg 3 пъти седмично или 450 IU/kg веднъж седмично. Ако нивото на хемоглобина се е повишило с $<$ 1 g/dl ($<$ 0.62 mmol/L) и броят на ретикулоцитите се е увеличил $<$ 40 000 клетки/ μ l над изходното ниво, дозата трябва да се увеличи до 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако след четириседмично допълнително лечение с 300 IU/kg три пъти седмично нивото на хемоглобина се е повишило с \geq 1 g/dl (\geq 0.62 mmol/l) или броят на ретикулоцитите се е увеличил \geq 40 000 клетки/ μ l, дозата трябва да остане 300 IU/kg 3 пъти седмично. Ако отговорът е незадоволителен при покачване на хемоглобина с $<$ 1 g/dl ($<$ 0.62 mmol/L) и увеличаване броя на ретикулоцитите с $<$ 40 000 клетки/ μ l над изходното ниво, лечението трябва да бъде преустановено. Препоръчителният дозов режим е описани в следната диаграма





Коригиране на дозата:

Трябва да се избягва покачване на хемоглобина в степен по-голяма от 1 g/dL (0.6 mmol/l) за две седмици или 2 g/dL (1.25 mmol/l) месечно или хемоглобинови нива по-високи от 12 g/dl (>7.5 mmol/l). Ако хемоглобинът се повишава с над 1 g/dL (0.6 mmol/l) за две седмици или с 2 g/dL (1.25 mmol/l) месечно, или хемоглобинът достигне 12 g/dl (7.5 mmol/l), дозата на ероетин alfa трябва да се редуцира с около 25 – 50%, в зависимост от степента на покачване на хемоглобина. Ако хемоглобинът надвиши 12 g/dl (7.5 mmol/l), прекъснете терапията до спадането му до 12 g/dl (7.5 mmol/l), след което възобновете прилагането на ероетин alfa в доза 25% по-ниска от предишната.

Възрастни хирургични пациенти, включени в програма за автоложно кръвопреливане:

Трябва да бъде използван интравенозният път на въвеждане. При вземането на кръв, ероетин alfa трябва да се прилага след приключване на процедурата по кръводаряване.

Пациентите с умерена анемия (хематокрит между 33 – 39%), изискващи предварителен депозит ≥ 4 единици кръв трябва да бъдат лекувани с ероетин alfa до 600 IU/kg, два пъти седмично в продължение на 3 седмици преди операцията. При този режим на приложение е възможно да отпаднат ≥ 4 единици кръв при 81% от пациентите, на които е приложен ероетин alfa в сравнение с 37% от пациентите, използващи плацебо. Лечението с ероетин alfa намалява риска от необходимост от хомоложна кръв с 50% в сравнение с пациенти, на които не е прилаган ероетин alfa.

Всички пациенти, лекувани с ероетин alfa е необходимо да получават адекватно добавяне на желязо (например, перорално 200 mg дневно елементарно желязо) по време на целия курс на лечение с ероетин alfa. С цел постигане на значителни желязни запаси, преди началото на



EPREX syringes – Кратка характеристика на продукта

лечението с ероетин алфа, железният прием трябва да бъде започнат колкото е възможно по-рано, дори няколко седмици преди началото на автоложното кръвопреливане.

Възрастни пациенти, планирани за голяма елективна ортопедична операция:

Трябва да бъде използван подкожният път на въвеждане. Препоръчителният дозов режим е 600 IU/kg ероетин алфа, веднъж седмично в продължение на 3 седмици (дни 21^{ви}, 14^{ти} и 7^{ми}) преди операцията и в деня на оперативната интервенция. В случай, че се налага да се съкрати времето преди операцията на по-малко от 3 седмици трябва да се дават по 300 IU/kg дневно за 10 последователни дни до операцията, в деня на операцията и до четвъртия ден след нея. При провеждане на хематологични изследвания в предоперативния период, показващи ниво на хемоглобинна 15 g/dl или по-високо, трябва да се преустанови прилагането на ероетин алфа и да не се приемат следващи дози.

Необходимо е да бъде потвърдено, че при започване на лечението пациентите нямат железен дефицит. По време на лечението с ероетин алфа всички пациенти трябва да получават адекватен прием на желязо (например, перорално 200 mg дневно елементарно желязо). Ако е възможно, приемът на желязо трябва да започне преди началото на лечението с ероетин алфа с цел достигане на адекватно количество железен запас.

4.3. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Пациенти, които са развили аплазия на червените кръвни клетки вследствие на лечение с някакъв еритропоетин не трябва да получават EPREX или какъвто и да е друг еритропоетин. (вж. раздел от раздел 4.4. Аплазия на червените кръвни клетки).

Неконтролирана хипертония.

Всички противопоказания, свързани с автоложна предонорска програма, трябва да се вземат под внимание при пациенти, на които се прилага ероетин алфа.

Свръхчувствителност към активната съставка или някои от помощните вещества на продукта.

Употребата на ероетин алфа при пациенти, планирани за големи ортопедични операции и не участващи в автоложна предонорска програма е противопоказана при пациенти с тежка коронарна, периферна артериална, каротидна или церебро-вакуларна болест, включително пациенти със скорошен миокарден инфаркт или церебро-вакуларен инцидент.

Пациенти, които поради някаква причина не могат да получат адекватна антитромботична профилактика.

4.4. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ И СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ УПОТРЕБА

Общи

При всички пациенти, получаващи ероетин алфа, кръвното налягане трябва внимателно да се мониторира и контролира, ако е необходимо. Ероетин алфа трябва да се прилага с внимание при наличие на нелекувана, неадекватно лекувана или лошо контролирана хипертония. Възможно е да се наложи започване или да се подобри антихипертензивното лечение. Ако кръвното налягане не може да се контролира, лечението с Ероетин алфа трябва да се преустанови.

Ероетин алфа трябва да се прилага внимателно при пациенти с епилепсия и хронична чернодробна недостатъчност.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и при онкологично болни пациенти, приемащи ероетин алфа трябва редовно да бъдат изследвани нивата на хемоглобин в кръвта до



EPREX syringes – Кратка характеристика на продукта

постигане на постоянни нива, като изследването на хемоглобиновите нива трябва да продължи периодично и след това.

Хемоглобиновите нива на всички пациенти трябва да бъдат стриктно наблюдавани, поради потенциално повишен риск от тромбоемболия и фатални последици, когато пациентите са лекувани при хемоглобинови нива над прицелните за дадената индикация за употреба.

Възможно е умерено, дозо-зависимо покачване на броя на тромбоцитите, в рамките на нормалните граници по време на лечение с ероетин алфа. Техният брой намалява при продължителен курс на лечение. В допълнение, съобщава се за тромбоцитемия над нормалните стойности. Препоръчително е броят на тромбоцитите да бъде редовно проследяван през първите 8 седмици от лечението.

Всички други причини за анемия (железен дефицит, хемолиза, дефицит на фолиева киселина и витамин В₁₂) трябва да бъдат установени и коригирани преди започване на терапията с ероетин алфа. В повечето случаи, серумните нива на феритин спадат едновременно с повишаването на клетъчните концентрации. С цел да се осигури оптимален отговор на лечението с ероетин алфа, трябва да се постигнат адекватни железни запаси.

- снабдяването с желязо, например 200 – 300 mg/дневно перорално (100 – 200 mg/дневно за деца) е препоръчително за пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, чиито серумни феритинови нива са под 100 ng/ml.
- снабдяването с желязо от 200 – 300 mg/дневно се препоръчва при всички онкологично болни пациенти със сатурация на трансферин под 20%.

Всички тези допълнителни фактори за анемия трябва да се вземат под внимание преди да се предприеме увеличаване дозата на ероетин алфа при онкологично болни пациенти.

Аплазия на червените кръвни клетки (АЧКК)

Антитяло-медираната АЧКК се съобщава много рядко след подкожно приложение в продължение на месеци до години на Ероетин. При пациенти развили внезапна липса на ефект, дефинирана от намаляване на хемоглобина (1 до 2 g/dl за месец), които са с повишена нужда от кръвопреливане, трябва да се проследят броя на ретикулоцитите и да се установи вероятната причина за липса на отговор (напр. дефицит на желязо, фолиева киселина или витамин В₁₂, интоксикация с алуминий, загуба на кръв, наличие на инфекция или възпалителен процес, хемолиза).

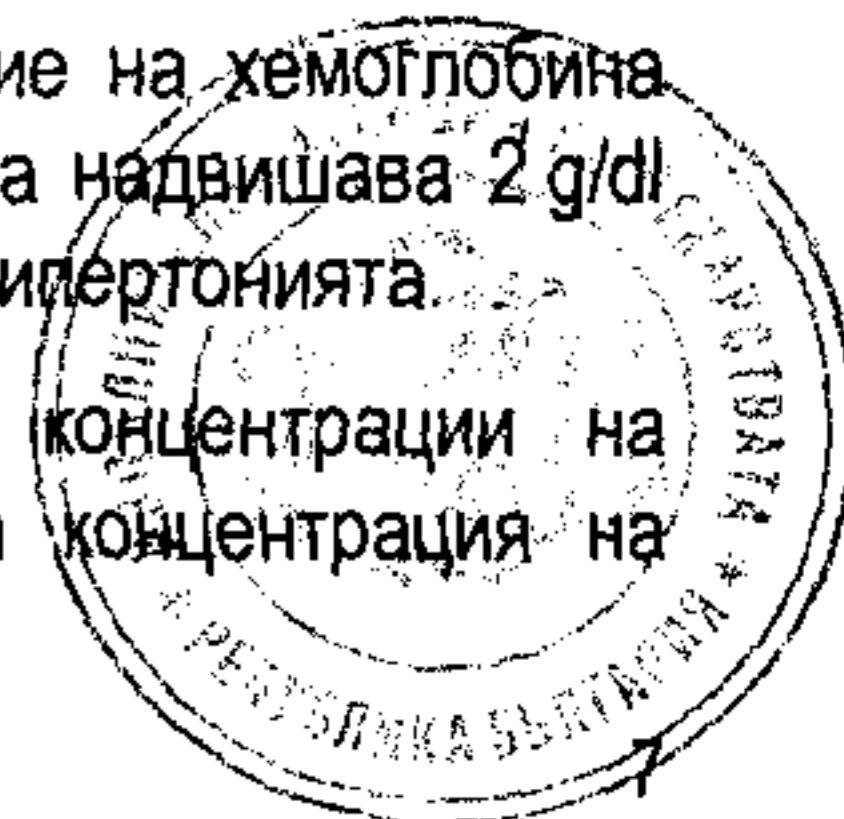
Ако при корекция на анемията, броя на ретикулоцитите (т.нар. ретикулоцитен индекс) е нисък (<20000/mm³ или <20000/микролитра или <0,5%), тромбоцитите и броя на белите кръвни клетки е нормален, и ако не бъде открита друга причина за загубване на ефекта, трябва да се установи наличието на антиеритропоетинови антитела и да се назначи изследване на костен мозък за да се диагностицира АЧКК.

Ако се подозира антиеритропоетин, антитяло-медирана АЧКК, лечението с EPREX трябва да бъде незабавно прекратено. Не трябва да се започва друга еритропоетинова терапия, поради риск от кръстосана реакция. Когато е показано, може да се приложи подходяща терапия, като например кръвопреливане.

Пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност нивото на увеличение на хемоглобина трябва да бъде приблизително 1 g/dl (0.62 mmol/l) месечно и не трябва да надвишава 2 g/dl (1.25 mmol/l) месечно, за да се сведе до минимум рискът от увеличение на хидертонията.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност поддържаните концентрации на хемоглобин не трябва да надвишава горната граница на прицелната концентрация на



EPREX syringes – Кратка характеристика на продукта

хемоглобин, както е препоръчано в т. 4.2 – Дозировка и начин на приложение. Нива на хемоглобин по-високи от 12 g/dl могат да се свържат с повишен риск от сърдечно-съдови реакции, включително смърт.

Препоръчва се пациентите с хронична бъбречна недостатъчност, лекувани с подкожно прилаган EPREX, редовно да се мониторират за загуба на ефект, дефинирана като липса или намаляване на отговора към лечението с EPREX при пациенти, които са се повлиявали от тази терапия. Това се характеризира и с постоянно намаляване на хемоглобина, независимо от повишаването на дозата EPREX.

По време на лечението на хемодиализни пациенти с ероетин алфа, често се налага увеличаване на дозата на хепарина, тъй като се повишава клетъчната концентрация. Ако хепаринизацията не е оптимална е възможно запущване в диализната система.

На базата на досега съществуващата информация, приложението на ероетин алфа при преддиализни възрастни пациенти не увеличава степента на прогресиране на бъбречната недостатъчност.

При някои пациенти от женски пол с хронична бъбречна недостатъчност, е възможно да се възобнови менструация след терапия с ероетин алфа. Трябва да се обсъди възможно забременяване и да се прецени нуждата от контрацептиви.

Рядко е наблюдавано изостряне на порфирията при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, лекувани с ероетин алфа. Ероетин алфа трябва да се използва с внимание при пациенти с диагностицирана порфирия.

Възрастни онкологично болни пациенти, със симптоматична анемия, приемащи химиотерапия

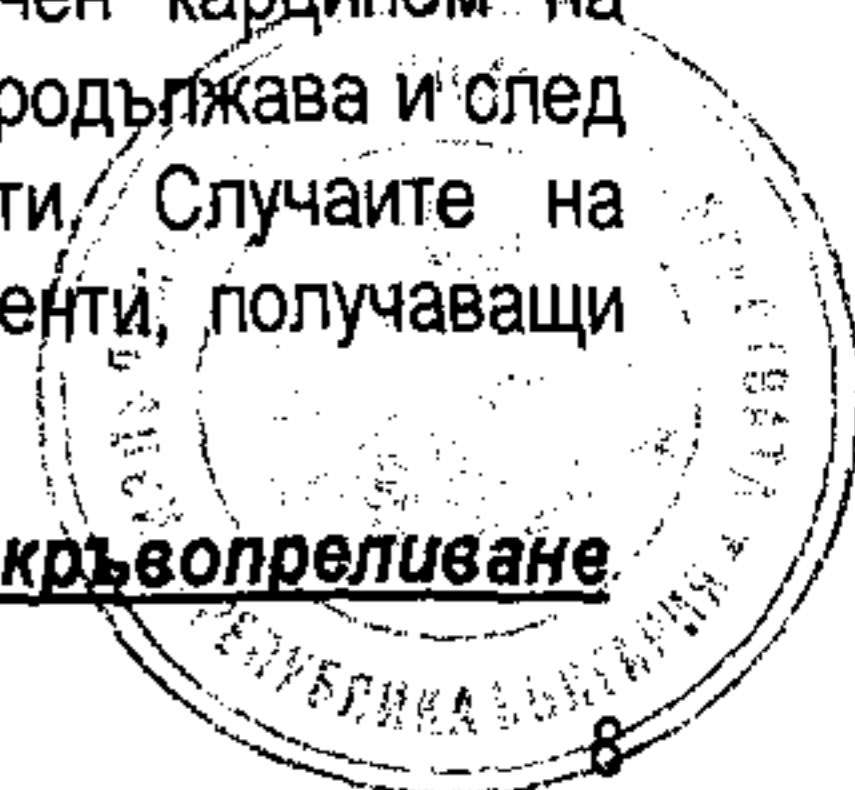
При преценяването дали терапията с ероетин алфа е подходяща при онкологично болни пациенти, приемащи химиотерапия, трябва да се има предвид вероятността от 2–3 седмично закъснение между прилагането на еритропоетин и индуцираното от него повишаване броя на червените кръвни клетки (вероятна необходимост от трансфузия на пациента).

Прицелната концентрация на хемоглобин трябва да бъде до 12 g/dl (7,5 mmol/l) при мъже и жени и не трябва да се надвишава.

При онкологично болни пациенти, приемащи химиотерапия, при нива на покачване на хемоглобина над 1 g/dl (0,6 mmol/l) на две седмици или 2 g/dl (1,25 mmol/l) месечно или повишаване нивото на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l), описаното в раздел 4.2. уточняване на дозата трябва да се следва изцяло с цел намаляване на потенциалните рискови фактори от тромботични инциденти. (вж. раздел 4.2. Възрастни онкологично болни пациенти, със симптоматична анемия, приемащи химиотерапия "Коригиране на дозата").

Поради наблюдаваната по-високата честота на тромботични съдови инциденти (TVEs) при онкологични пациенти, приемащи лекарства стимулиращи еритропоезата (вж. Раздел 4.8. Нежелани реакции) този риск трябва да бъде внимателно преценен в сравнение с очакваната полза от лечението с ероетин алфа, особено при онкологично болни пациенти с повишен риск от тромботични съдови инциденти, като напр. наднормено тегло и пациенти с анамнеза за тромбо-васкуларни инциденти (дълбоки венозни тромбози или белодробна емболия). Едно изследователско проучване (проучването BEST) при жени с метастатичен карцином на гърдата, предназначено да определи дали лечението с ероетин алфа, което продължава и след коригиране на анемията, може да подобри терапевтичните резултати. Случаите на тромбоемболия с фатален изход в това проучване са по-чести при пациенти, получаващи ероетин алфа, отколкото при тези, получаващи плацебо. (вж. точка 5.1)

Възрастни хирургични пациенти, включени в програма за автоложно кръвопреливане



EPREX syringes – Кратка характеристика на продукта

Всички предупреждения и предпазни мерки, свързани с автоложните предонорски програми, особено рутинното обемозаместване, трябва да бъдат съблюдавани при пациентите, на които се прилага ероетин алфа.

Възрастни пациенти, планирани за голяма селективна ортопедична операция

При пациенти, планирани за големи елективни ортопедични операции, причината за анемията трябва по възможност да бъде установена и лекувана преди началото на лечение с ероетин алфа. Тъй като съществува риск от тромботични инциденти при тази група пациенти, тази възможност трябва внимателно да бъде оценена спрямо ползата, произтичаща от лечението с ероетин алфа.

Пациентите, планирани за големи елективни ортопедични операции, трябва да получават адекватна антитромботична профилактика, тъй като при хирургичните пациенти, особено при тези със съпътстващо кардиоваскуларно заболяване, може да възникнат тромботични и васкуларни инциденти. В допълнение, специални предпазни мерки трябва да се вземат при пациенти с предразположение към развитие на дълбоки венозни тромбози. Освен това, при пациенти с изходни нива на хемоглобина > 13 g/dl не може да се изключи възможността лечението с ероетин алфа да бъде свързано с повишен риск от постоперативни тромботични/васкуларни инциденти. Поради това, той не трябва да се прилага при пациенти с изходни стойности на хемоглобина > 13 g/dl.

Потенциал за туморен разтеж

Еритропоетин е растежен фактор, който основно стимулира производството на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да се намерят на повърхността на различни туморни клетки. Няма достатъчно информация, за да се определи дали приложението на продуктите на еритропоетина има обратен ефект върху времето за прогресиране на тумора или върху преживяемостта без прогресиране на тумора, когато той се прилага, както е предписано.

Контролирани клинични проучвания със стимулатори на еритропоезата, прилагани на пациенти с различни видове рак, са показали необяснимо повишена смъртност.

В клинични проучвания лекарствата, стимулиращи еритропоезата, скъсяват времето за прогресия на тумора, при пациенти с напреднал тумор на главата или на шията, които са на лъчетерапия, когато са назначени, за постигане ниво на хемоглобина над 12 g/dl (вж. точка 5.1).

В изследването BEST на четвъртия месец ероетин алфа скъсява общата преживяемост и увеличава броя на смъртните случаи, за които се смята, че се дължат на прогресирането на болестта, при пациенти с метастатичен карцином на гърдата, получаващи химиотерапия, когато е назначен за постигане ниво на хемоглобина по-високо от 12 g/dl (вж. точка 5.1). Друго лекарство, стимулиращо еритропоезата (darbepoetin alfa) повиши риска от смъртен изход, когато се даваше, за да се достигне ниво на хемоглобина повече от 12 g/dl при пациенти с активно злокачествено заболяване, които не получаваха нито химиотерапия, нито лъчетерапия. Ероетин алфа не е показан при такива пациенти.

Един мета-анализ на 42 изследвания при пациенти с карцином, лекувани с лекарства, стимулиращи еритропоезата, до достигане на желаното ниво на хемоглобина, както и на по-високо ниво, показва общо съотношение на преживяване спрямо риск от 1.08 (95% CI: 0.99, 1.18; 8167 пациенти) което предполага, че еритропоетин няма отрицателен ефект върху прогресията на тумора (вж. точка 5.1).

4.5. ЛЕКАРСТВЕНИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Не съществуват данни, показващи, че лечението с ероетин алфа променя метаболизма на други лекарствени продукти. Тъй като обаче cyclosporin се свързва с червените кръвни клетки, има



EPREX syringes – Кратка характеристика на продукта

възможност за лекарствено взаимодействие. Ако epoetin alfa се дава едновременно с cyclosporin, кръвните нива на cyclosporin трябва да се проследяват и дозата на cyclosporin да се коригира с повишението на хематокрита.

Няма данни за наличие на взаимодействие между epoetin alfa и G-CSF или GM-CSF по отношение на хематологичната диференциация или пролиферация на проби от туморна биопсия in vitro.

4.6. БРЕМЕННОСТ И КЪРМЕНЕ

Няма адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени. Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. раздел 5.3. "Предклинични данни за безопасност").

Следователно:

- ◆ При пациентки с хронична бъбречна недостатъчност, epoetin alfa трябва да се използва по време на бременността, само ако потенциалната полза надвишава потенциалния риск за плода.
- ◆ При бременни или кърмещи хирургични пациентки, участващи в автоложна предонорска програма, употребата на epoetin alfa не е препоръчителна.

Еритропоетин се намира в кърмата. Обаче не се знае дали epoetin alfa се разпределя в кърмата. Epoetin alfa трябва да се използва внимателно при майки-кърмачки.

4.7. ВЛИЯНИЕ ВЪРХУ СПОСОБНОСТТА ЗА ШОФИРАНЕ И РАБОТА С МАШИНИ

Няма влияние.

4.8. НЕЖЕЛАНИ ЛЕКАРСТВЕНИ РЕАКЦИИ

Най-честата нежелана реакция при лечението с epoetin alfa е зависимото от дозата повишение на кръвното налягане или влошаване на съществуващата хипертония. Трябва да се провежда контрол над кръвното налягане, особено при започване на лечението. Други чести нежелани лекарствени реакции, наблюдавани при клиничните проучвания на epoetin alfa, са тромбоза на дълбоките вени, белодробен емболизъм, гърчове, диария, гадене, главоболие, грипоподобно заболяване, висока температура, обрив и повръщане. Грипоподобното заболяване включва главоболие, болки по ставите, миалгия и висока температура, които се получават особено в началото на лечението.

¹Честотата на тези явления може да варира в зависимост от индикациите (вж. таблицата по-долу).

Тежките нежелани лекарствени реакции включват венозни и артериални тромбози и емболия (включително някои случаи с фатален изход), като тромбоза на дълбоките вени, белодробни емболи, артериална тромбоза, тромбоза на съдовете на ретината, и шънтови тромбози (включително в апаратурата за хемодиализа). В допълнение, съобщава се за мозъчносъдови инциденти (включително мозъчен инфаркт и мозъчен кръвоизлив) и преходни исхемични инциденти при клинични проучвания на epoetin alfa.

Съобщава се и за реакции на свръхчувствителност, включително случаи на обрив, уртикария, анафилактична реакция и ангионевротичен оток.



EPREX syringes – Кратка характеристика на продукта

При пациенти с преди това нормално или ниско налягане, които са на лечение с ероетин алфа, има случаи на хипертонична криза с енцефалопатия и гърчове, които изискват незабавната намеса на лекар. Специално внимание трябва да се отделя на пронизващата мигрено-подобна болка в главата като възможен предупредителен сигнал.

Съобщава се рядко за антитяло медирана аплазия на червените кръвни клетки при < 1/10,000 пациента, година след лечение с EPREX, продължило месеци и години (вж. точка 4.4).

Цялостният профил на безопасност на EPREX е преценен при 142 пациента с хронична бъбречна недостатъчност и при 765 пациенти с рак, участвали в плацебо-контролирани, двойно-слепи клинични регистрационни изследвания. Нежеланите лекарствени реакции съобщени при $\geq 0.2\%$ от пациентите, лекувани с EPREX в тези проучвания, в допълнителни проучвания и от опита след продажбите на пазара, са изброени по-долу според системно-органната класификация и честота.

Честотата се определя като: Много чести (>1/10); чести (>1/100, <1/10); нечести (>1/1,000, <1/100); редки (>1/10,000, <1/1,000); много редки (<1/10,000). Честотата се определя като неизвестна ако нежеланата лекарствена реакция не се съобщава в плацебо-контролираните, двойно-слепи клинични регистрационни проучвания, или когато честотата не може да се определи от другите налични данни.

Във всяка група честоти нежеланите лекарствени реакции са представени по посока на намаляване на тежестта.

Системо-органна класификация	Честота	Нежелана лекарствена реакция
Нарушения на кръвта и лимфната система	Нечести	Тромбоцитемия (раково-болни пациенти)
	Честотата е неизвестна	Аплазия само на червените кръвни клетки, медирана от антитела към еритропоетина Тромбоцитемия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) ¹ Честотата не може да бъде определена от клиничните проучвания.
Нарушения на имунната система	Честотата е неизвестна	Анафилактична реакция Свръхчувствителност
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие (раково-болни пациенти)
	Чести	Гърчове (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Главоболие (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)



EPREX syringes – Кратка характеристика на продукта

	Нечести	Мозъчен кръвоизлив ² Гърчове (раково-болни пациенти)
	Честотата е неизвестна	Мозъчно-съдов инцидент ² Хипертензивна енцефалопатия Преходни исхемични инциденти
Нарушения на очите	Честотата не е известна	Тромбоза на ретината
Съдови нарушения	Чести	Тромбоза на дълбоките вени ² (раково-болни пациенти) Хипертония
	Честотата не е известна	Тромбоза на дълбоките вени ² (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Артериална тромбоза Хипертонична криза
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Белодробен емболизъм ² (раково-болни пациенти)
	Честотата не е известна	Белодробен емболизъм ² (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене
	Чести	Диария (раково-болни пациенти) Повръщане
	Необичайни	Диария (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Обрив
	Честотата не е известна	Ангioneвротичен оток Уртикария
Нарушения на мускулно-скелетната система, на съединителната тъкан и на костите	Много чести	Артралгия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
	Чести	Артралгия (раково-болни пациенти)
	Нечести	Миалгия (раково-болни пациенти)
	Честотата не е известна	Миалгия (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)
Вродени, фамилни и генетични нарушения	Честотата не е известна	Порфирия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Висока температура (раково-болни пациенти) Грипоподобно заболяване (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)



EPREX syringes – Кратка характеристика на продукта

	Чести	Грипоподобно заболяване (раково-болни пациенти)
	Честотата не е известна	Периферни отоци, неповлияващи се от лечение Висока температура (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност) Реакция на мястото на инжектирането
Изследвания	Честотата не е известна	Положителни за антиеритропоетини антитела
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Чести	Тромбоза на шънта, включително на апаратурата за диализа (пациенти с хронична бъбречна недостатъчност)

² Включително случаите с летален изход

При пациентите с хронична бъбречна недостатъчност нива на хемоглобин, по-високи от 12 g/dl, могат да бъдат свързани с по-голям риск от сърдечно-съдови усложнения, включително смърт (вж. точка 4.4).

Тромбози на шънта се получават при пациенти на хемодиализа, особено при тези, които имат тенденция за хипотония, или тези, при които артериовенозната фистула има някакви усложнения.

При раково-болни пациенти, получаващи лекарства, стимулиращи еритропоезата, включително ероетин алфа, се съобщава по-често за тромбо-емболични инциденти (вж. точка 4.4 и точка 5.1).

- Хирургични пациенти

При пациенти, планирани за ортопедични операции с голям обем, с изходно ниво на хемоглобина от 10 до 12 g/dl, случаите на тромбоза или съдови усложнения (повечето от които са тромбоза на дълбоките вени) в цялостната популация на пациентите от клиничните изследвания изглежда бяха подобни във всички групи с различна дозировка на ероетин алфа и в групата с плацебо, въпреки че клиничният опит е ограничен.

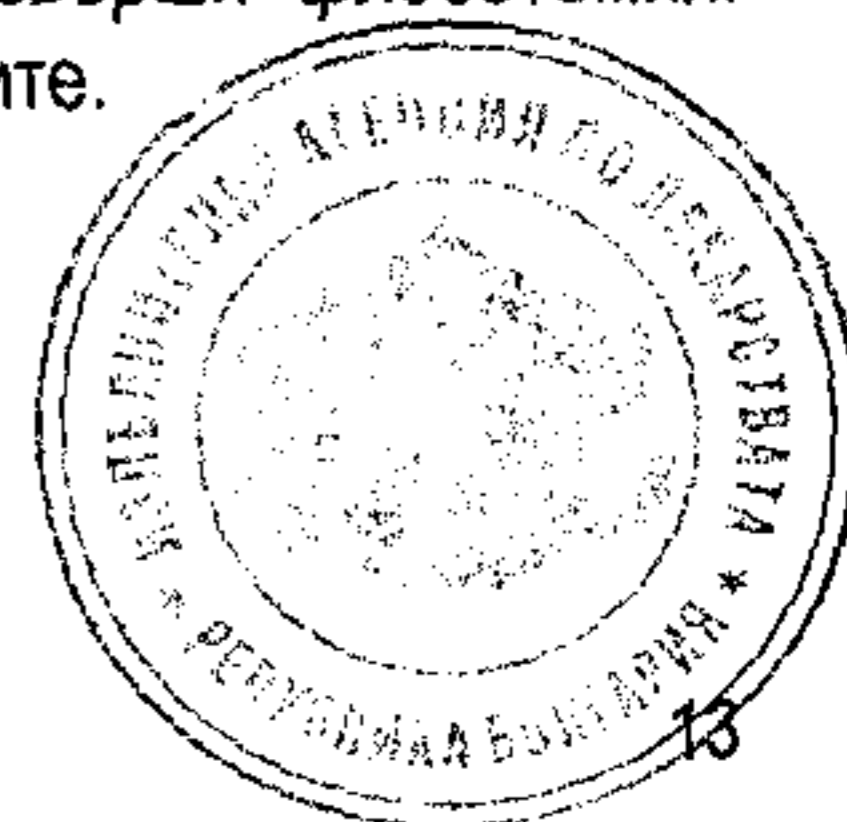
Нещо повече, при пациенти с изходно ниво на хемоглобина >13 g/dl не може да се изключи възможността лечението с ероетин алфа да е свързано с по-голям риск от постоперативен тромботичен или съдов инцидент.

4.9. ПРЕДОЗИРАНЕ

Терапевтичните граници на ероетин алфа са много широки. Предозирането на ероетин алфа може да предизвика ефекти, които са продължение на фармакологичните ефекти на хормона. Ако възникнат прекомерно високи нива на хемоглобина, може да се извърши флеботомия. Трябва да се осигури допълнително поддържащо лечение според нуждите.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. ФАРМАКОДИНАМИЧНИ СВОЙСТВА



АТС класификация: B03XA01

Еритропоетинът е гликопротеин, който стимулира еритропоезата от прекурсори на щамовите клетки в качеството си на стимулиращ митозата фактор и диференциращ хормон.

Молекулната маса на еритропоетина е 32 000 – 40 000 далтона. Протеиновата фракция на молекулата допринася за около 58% от молекулното тегло и се състои от 165 аминокиселини. Четирите въглехидратни вериги са прикрепени към протеина чрез три N-гликозидни връзки и една O-гликозидна връзка към протеина. ероетин alfa, получен по генна технология е гликозилиран и идентичен по аминокиселинната си последователност с еритропоетина, който е бил изолиран от урината на пациенти с анемия.

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

Биологичната ефикасност на ероетин alfa е доказана *in vivo* при различни животински модели (нормални и анемични плъхове, полицитемични мишки). След прилагане на ероетин alfa се увеличават броят на еритроцитите, стойностите на хемоглобина, броят на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на ⁵⁹Fe.

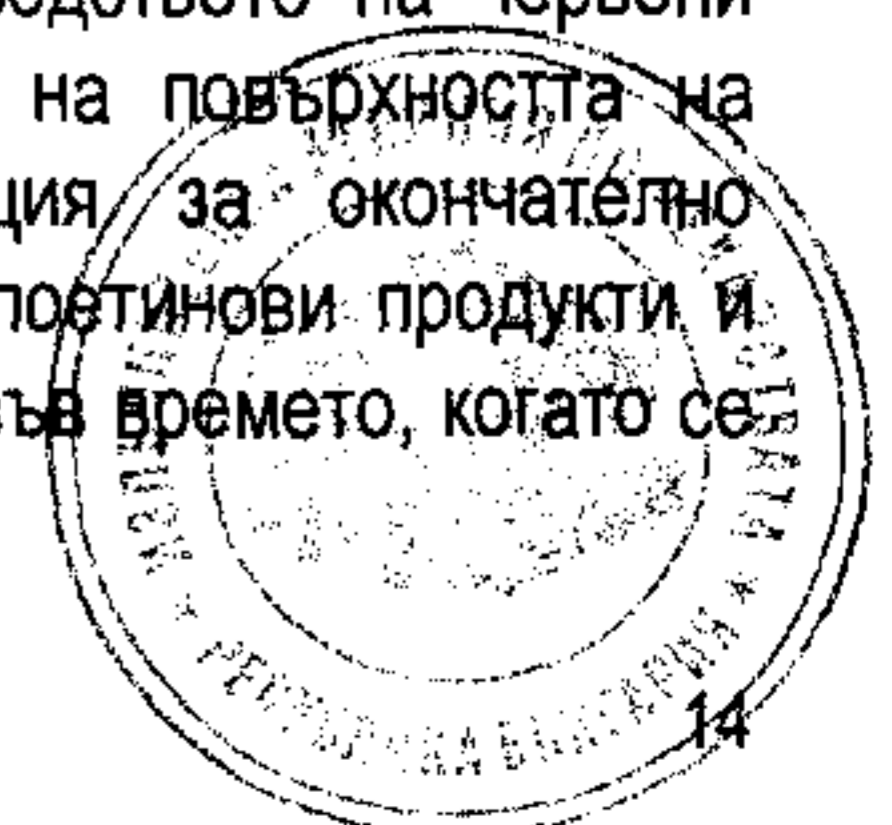
При методи *in vitro* (клетъчна култура от далак на мишки) след инкубиране с ероетин alfa, се наблюдава повишаване на ³H-тимидиновата инкорпорация в еритроидните нуклеотиди на клетките от далак.

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

В три плацебо-контролирани проучвания са били включени 721 онкологично болни пациенти на неплатинова химиотерапия, като 389 пациенти са с хематологични малигнени образувания (221 с мултипленен миелом и 144 с не-Ходжкинов лимфом, както и 24 с други хематологични малигнени образувания) и 332 пациенти със солидни тумори (172 на млечната жлеза, 64 гинекологични, 23 белодробни, 22 на простатната жлеза, 21 на храносмилателната система и 30 на други органи и системи). В две големи отворени клинични проучвания са били включени 2697 онкологично болни пациенти на неплатинова химиотерапия, от които 1895 със солидни тумори (683 на млечна жлеза, 260 белодробни, 174 гинекологични, 300 на храносмилателната система, 478 други видове тумори) и 802 пациенти с хематологични малигнени тумори.

В проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване, проведено при 375 пациенти с анемия с различни не-миелоидни малигнени процеси на лечение с неплатинова химиотерапия се наблюдава сигнификантно намаление на свързаните с анемията последствия (напр. уморяемост, намалена енергия, намалена активност), измерени чрез следните инструменти и скали: Функционална оценка на лечението на анемията при онкологично болни пациенти (Functional Assessment of Cancer Therapy Anemia – FACT-An) обща скала, FACT-An скала за уморяемост и Онкологична линейна аналогова скала (Cancer Linear Analogue Scale – CLAS). Две други по-малки, рандомизирани, плацебо-контролирани проучвания показват сигнификантно повлияване на параметрите за качеството на живот, отразени чрез EORTC-QLQ скала или респективно CLAS скала.

Еритропоетин е растежен фактор, който основно стимулира производството на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да се намерят на повърхността на различни туморни клетки. Съществува недостатъчно информация за окончателно установяване на наличието на връзка между употребата на еритропоетинови продукти и нежелан ефект, свързан с туморната прогресия или преживяемостта във времето, когато се прилага както е препоръчано.



EPREX syringes – Кратка характеристика на продукта

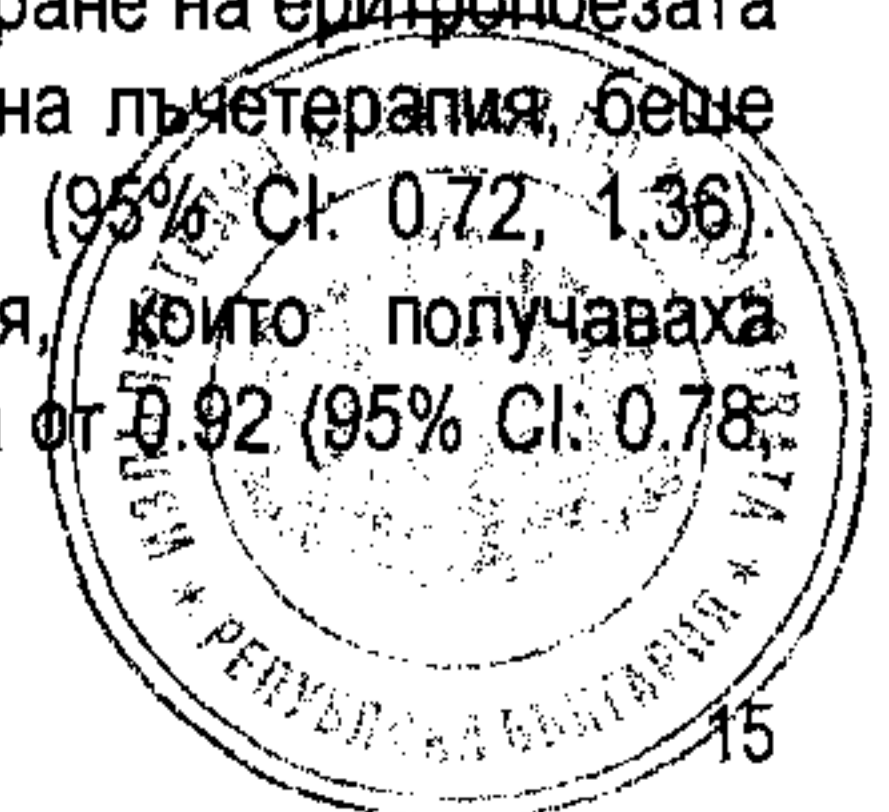
Проучванията изследват ефекта на стимулаторите на еритропоезата върху преживяемостта и/или туморната прогресия от екзогенен еритропоетин с висока прицелна доза хемоглобин.

В рандомизираното контролирано проучване EPO-INT-76 (наричано проучване 'BEST') с епоетин алфа при 939 жени с метастатичен карцином на гърдата, получаващи химиотерапия, пациентите получаваха веднъж седмично или епоетин алфа или плацебо в продължение на една година. Това изследване беше проектирано за да се покаже, че преживяемостта беше по-добра, когато ESA се даваше, за да се предотврати анемията (за да се поддържа хемоглобина в стойности от 120 до 140 г/л или хематокрита от 36% до 42%). Изследването беше приключено предварително, когато междинните резултати показаха по-висок процент смъртност на 4-ия месец (8,7% срещу 3,4%) и по-висок процент на смъртни случаи от тромбемболия (1,1% епоетин алфа срещу 0,2% плацебо) през първите 4 месеца на изследването, които бяха наблюдавани при пациенти, лекувани с епоетин алфа. Смъртните случаи, които се смятаха за причинени от изследователя през първите 4 месеца, най-вероятно се дължаха на прогресирането на болестта: 28 от 41 смъртни случаи в групата с епоетин алфа и 13 от 16 смъртни случая в групата с плацебо. Времето за прогресия на тумора, преценено от изследователя, не беше различно в двете групи. Въз основа на преценка според Kaplan-Meier по времето на приключването на изследването, преживяемостта за 12 месеца беше по-ниска в групата с епоетин алфа отколкото в групата с плацебо (70% vs. 76%), HR 1.37, (95% CI 1.07, 1.75) p = 0.012.

В друго плацебо-контролирано проучване с използването на ероетин beta при 351 пациента с рак в областта на главата и гърлото (вж. проучването ENHANCE), изследваното лекарство е прилагано за поддържане на хемоглобинови нива 14 g/dl при жени и 15 g/dl при мъже. Локорегионалната безрецидивна преживяемост е била значително по-кратка при пациенти получаващи ероетин beta.

В проучването DANANCA 10, 522 пациенти с първичен сквамозно-клетъчен рак на главата и шията, които бяха на лъчетерапия, бяха рандомизирани или в група с darberoetin alfa или в група с плацебо, за да се поддържа ниво на хемоглобина по-високо от 12 g/dl. Междинен анализ на 484 пациента показва 10% увеличение на процента на неуспех в областта на локализацията при пациентите, лекувани с darberoetin alfa. По времето на приключване на лечението имаше тенденция към по-ниска преживяемост при пациентите в групата, лекувана с darberoetin alfa.

Един систематичен преглед на 57 рандомизирани контролирани изследвания (включително изследванията BEST и ENHANCE), които оценяваха 9353 пациента с карцином сравнени ефекта от лекарства, стимулиращи еритропоезата (ЛСЕ) плюс хемотрансфузия спрямо само хемотрансфузия за профилактика и лечение на раково-болни пациенти със или без едновременно с това антинеопластична терапия. Беше наблюдаван относително повишен риск от тромбоемболични инциденти (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 изследвания и 6769 пациенти) при пациентите, лекувани с лекарства, стимулиращи еритропоезата. При пациентите, лекувани с лекарства, стимулиращи еритропоезата, беше наблюдавано цялостно отношение на преживяемост спрямо риск от 1.08 (95% CI: 0.99, 1.18; 42 изследвания и 8167 пациенти). Прилагането на лекарства за стимулиране на еритропоезата за лечението на анемия при карциномно болни пациенти, които са на лъчетерапия, беше свързано цялостно отношение на шанса за преживяване от 0.99 (95% CI: 0.72, 1.36). Вътрешногрупов анализ на раково-болните пациенти с анемия, които получаваха химиотерапия, в този системен преглед показва отношение на шанса от 0.92 (95% CI: 0.78,



1.09) за химиотерапията с платина и от 1.10 (95% CI: 0.96, 1.24) за химиотерапията без платина.

5.2. ФАРМАКОКИНЕТИЧНИ СВОЙСТВА

Интравенозно приложение

Измервания на ероетин алфа след многократно интравенозно прилагане са показали време на полуживот от приблизително 4 часа при здрави доброволци и в известна степен малко удължено време на полуживот при пациенти с бъбречна недостатъчност, приблизително 5 часа. Време на полуживот приблизително 6 часа е докладвано при деца.

Подкожно приложение

След подкожно инжектиране серумните нива на ероетин алфа са значително по-ниски от нивата, постигнати след интравенозно инжектиране. Серумните нива се увеличават бавно и достигат максимални стойности между 12 и 18 часа след приложението. Максималните стойности са значително по-ниски от максималните нива, достигнати при интравенозно приложение (приблизително 1/20 от стойностите).

Не е наблюдавано кумулиране: нивата остават същите, независимо дали се определят 24 часа след първата инжекция или 24 след последната инжекция.

Времето на полуживот при подкожно приложение се преценява трудно и се определя на около 24 часа.

Бионаличността на подкожно инжектирания ероетин алфа е много по-ниска отколкото при венозно приложение на лекарствения продукт: приблизително 20%.

5.3. ПРЕДКЛИНИЧНИ ДАННИ ЗА БЕЗОПАСНОСТ

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

При проучвания върху животни ероетин алфа показва понижаване на телесното тегло на плода, забавяне на процеса на осификация и повишаване на феталната смъртност, когато е прилаган седмично в дози приблизително 20 пъти по-високи от препоръчителната седмична доза при хора. Тези изменения се интерпретират като вторични по отношение на ползата от понижаване на телесното тегло на майките.

Ероетин алфа не показва никакви изменения в бактериална клетъчна култура, както и в клетъчна култура от бозайници при тестове за мутагенност и при *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

Дълготрайни изследвания за канцерогенност не са провеждани. В литературата съществуват противоречиви съобщения относно вероятността еритропоетините да имат някаква роля при туморната пролиферация. Тези съобщения се основават на *in vitro* изследвания на човешки туморни образци като в клинична ситуация те нямат значимост.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ



6.1. ПОМОЩНИ ВЕЩЕСТВА

Sodium dihydrogen phosphate dihydrate

Disodium phosphate dihydrate

Sodium chloride

Polysorbate 80

Glycine

Water for injections

6.2. НЕСЪВМЕСТИМОСТИ

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

6.3. СРОК НА ГОДНОСТ

18 месеца

6.4. УСЛОВИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява при температура от 2° до 8° С. Тези температурни изисквания трябва да се спазват стриктно до момента на приложение. Да се съхранява в оригиналната опаковка с цел да се предпази от светлина. Да не се замразява или разклаща.

6.5. ДАННИ ЗА ОПАКОВКАТА

Опаковки от 6 предварително напълнени спринцовки (стъкло тип I), с бутало (гума с тефлоново покритие) и игла:

0.5 ml (1 000 IU) разтвор; 0.5 ml (2 000 IU) разтвор; 0.3 ml (3 000 IU) разтвор; 0.4 ml (4 000 IU) разтвор; 0.5 ml (5 000 IU) разтвор; 0.6 ml (6 000 IU) разтвор; 0.8 ml (8 000 IU) разтвор; 1.0 ml (10 000 IU) разтвор.

Капачката на предварително напълнените спринцовки съдържа суха естествена гума (дериват на латекса).

6.6. ПРЕПОРЪКИ ЗА УПОТРЕБА, СЪХРАНЕНИЕ И УНИЩОЖАВАНЕ

Да не се прилага инфузионно или заедно с други лекарствени разтвори.

Този лекарствен продукт е предназначен само за еднократна употреба.

Този лекарствен продукт не трябва да се прилага и трябва да се изхвърли ако:

- е нарушена целостта на опаковката;
- течността е оцветена или се виждат частици, плуващи в нея;
- знаете или мислите, че може случайно да е бил замразен;
- знаете или предполагате, че е бил оставен на стайна температура за повече от 60 минути преди инжектирането;
- хладилникът, в който се съхранява е бил повреден.

Всички използвани материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания за унищожаване.



7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА:

Johnson & Johnson D.O.O.
Šmartinska cesta 53
1000 Ljubljana
Slovenia

8. РЕГИСТРАЦИОННИ НОМЕРА

20000191 – 1 000 IU
20000188 – 2 000 IU
20000190 – 3 000 IU
20000187 – 4 000 IU
20000189 – 10 000 IU
20030023 – 5 000 IU
20030024 – 6 000 IU
20030025 – 8 000 IU

9. ДАТА НА ПЪРВО НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА

26.09.1990 год.

10. ДАТА НА ЧАСТИЧНА РЕВИЗИЯ НА ТЕКСТА

м. юни 2007 г.

