

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eporatio 1.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Eporatio 2.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Eporatio 3.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Eporatio 4.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Eporatio 5.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Eporatio 10.000 IU/1 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Eporatio 20.000 IU/1 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
Eporatio 30.000 IU/1 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Eporatio 1.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Μία προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 1.000 Διεθνείς Μονάδες (ΔΜ) (IU) (8,3 μg) εποετίνης θήτα σε 0,5 ml ενέσιμο διάλυμα που αντιστοιχεί σε 2.000 IU (16,7 μg) εποετίνη θήτα ανά ml.

Eporatio 2.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Μία προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 2.000 Διεθνείς Μονάδες (ΔΜ) (IU) (16,7 μg) εποετίνης θήτα σε 0,5 ml ενέσιμο διάλυμα που αντιστοιχεί σε 4.000 IU (33,3 μg) εποετίνη θήτα ανά ml.

Eporatio 3.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Μία προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 3.000 Διεθνείς Μονάδες (ΔΜ) (IU) (25 μg) εποετίνης θήτα σε 0,5 ml ενέσιμο διάλυμα που αντιστοιχεί σε 6.000 IU (50 μg) εποετίνη θήτα ανά ml.

Eporatio 4.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Μία προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 4.000 Διεθνείς Μονάδες (ΔΜ) (IU) (33,3 μg) εποετίνης θήτα σε 0,5 ml ενέσιμο διάλυμα που αντιστοιχεί σε 8.000 IU (66,7 μg) εποετίνη θήτα ανά ml.

Eporatio 5.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Μία προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 5.000 Διεθνείς Μονάδες (ΔΜ) (IU) (41,7 μg) εποετίνης θήτα σε 0,5 ml ενέσιμο διάλυμα που αντιστοιχεί σε 10.000 IU (83,3 μg) εποετίνη θήτα ανά ml.

Eporatio 10.000 IU/1 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Μία προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 10.000 Διεθνείς Μονάδες (ΔΜ) (IU) (83,3 μg) εποετίνης θήτα σε 1 ml ενέσιμο διάλυμα που αντιστοιχεί σε 10.000 IU (83,3 μg) εποετίνη θήτα ανά ml.

Eporatio 20.000 IU/1 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Μία προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 20.000 Διεθνείς Μονάδες (ΔΜ) (IU) (166,7 μg) εποετίνης θήτα σε 1 ml ενέσιμο διάλυμα που αντιστοιχεί σε 20.000 IU (166,7 μg) εποετίνη θήτα ανά ml.

Eporatio 30.000 IU/1 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Μία προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 30.000 Διεθνείς Μονάδες (ΔΜ) (IU) (250 μg) εποετίνης θήτα σε 1 ml ενέσιμο διάλυμα που αντιστοιχεί σε 30.000 IU (250 μg) εποετίνη θήτα ανά ml.

Η εποετίνη θήτα (ανασυνδυσμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη) παράγεται σε κυτταρική σειρά ωοθηκών Κινέζικων Κρικητών (CHO-K1) με τεχνολογία ανασυνδυασμού DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Ενέσιμο διάλυμα (ένεση).

Το διάλυμα είναι διαυγές και άχρωμο.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

- Θεραπεία της συμπτωματικής αναιμίας, η οποία σχετίζεται με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σε ενήλικες ασθενείς.
- Θεραπεία της συμπτωματικής αναιμίας σε ενήλικες καρκινοπαθείς με μη-μυελογενείς κακοήθειες, οι οποίοι λαμβάνουν χημειοθεραπεία.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με εποετίνη θήτα πρέπει να ξεκινάει από ειδικούς για τις προαναφερθείσες ενδείξεις γιατρούς.

Δοσολογία

Συμπτωματική αναιμία, η οποία σχετίζεται με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Τα συμπτώματα και τα δευτερογενή συμπτώματα αναιμίας μπορούν να ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και το γενικό φορτίο της ασθένειας. Απαιτείται η εξατομικευμένη αξιολόγηση της κλινικής πορείας και κατάστασης του ασθενή από έναν γιατρό. Η εποετίνη θήτα πρέπει να χορηγείται είτε υποδόρια είτε ενδοφλεβίως προκειμένου να αυξηθεί το επίπεδο αιμοσφαιρίνης όχι υψηλότερα από 12 g/dl (7,45 mmol/l).

Λόγω της εσωτερικής διακύμανσης σε κάθε ασθενή, είναι δυνατό να παρατηρηθούν περιστασιακά μεμονωμένες τιμές αιμοσφαιρίνης για έναν ασθενή επάνω και κάτω από το επιθυμητό επίπεδο αιμοσφαιρίνης. Η διακύμανση της αιμοσφαιρίνης πρέπει να αντιμετωπίζεται με προσαρμογή των δόσεων, με στόχο το εύρος τιμών αιμοσφαιρίνης 10 g/dl (6,21 mmol/l) έως 12 g/dl (7,45 mmol/l). Η συντήρηση ενός επιπέδου αιμοσφαιρίνης ανώτερου των 12 g/dl (7,45 mmol/l) πρέπει να αποφεύγεται. Παρακάτω δίδονται οδηγίες για την κατάλληλη προσαρμογή της δόσης στις περιπτώσεις που παρατηρείται αύξηση της τιμής της αιμοσφαιρίνης πάνω από τα 12 g/dl (7,45 mmol/l).

Θα πρέπει να αποφεύγεται μία αύξηση της αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερη από 2 g/dl (1,24 mmol/l) σε μία περίοδο τεσσάρων εβδομάδων. Αν η αύξηση της αιμοσφαιρίνης είναι μεγαλύτερη των 2 g/dl (1,24 mmol/l) σε διάστημα 4 εβδομάδων ή η τιμή της αιμοσφαιρίνης υπερβαίνει τα 12 g/dl (7,45 mmol/l), η δόση πρέπει να μειώνεται κατά 25 έως 50%. Συνιστάται η παρακολούθηση της αιμοσφαιρίνης κάθε δύο εβδομάδες έως ότου σταθεροποιηθούν τα επίπεδα και έπειτα η περιοδική παρακολούθηση. Εάν το επίπεδο αιμοσφαιρίνης συνεχίζει να αυξάνεται, η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται έως ότου το επίπεδο αιμοσφαιρίνης αρχίζει να μειώνεται, στο σημείο όπου η θεραπεία θα πρέπει να ξαναρχίζει με μία δόση περίπου 25 % μικρότερη από την προηγούμενη χορηγηθείσα δόση.

Στην παρουσία υπέρτασης ή υπάρχοντος καρδιαγγειακού, εγκεφαλοαγγειακού ή περιφερικής αγγειακής νόσου, θα πρέπει η αύξηση της αιμοσφαιρίνης και η τιμή στόχος της αιμοσφαιρίνης να καθορίζεται εξατομικευμένα, λαμβάνοντας υπόψη την κλινική εικόνα.

Η θεραπεία με εποετίνη θήτα χωρίζεται σε δύο στάδια.

Φάση διόρθωσης

Υποδόρια χορήγηση: Η αρχική δοσολογία είναι 20 IU/kg σωματικού βάρους 3 φορές την εβδομάδα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί μετά από 4 εβδομάδες σε 40 IU/kg, 3 φορές την εβδομάδα, σε περίπτωση που η αύξηση της αιμοσφαιρίνης δεν είναι επαρκής (< 1 g/dl [0,62 mmol/l] εντός 4 εβδομάδων). Περαιτέρω αύξηση της τάξης του 25% της προηγούμενης δόσης μπορεί να γίνει σε μηνιαία διαστήματα, έως ότου επιτευχθεί το εξατομικευμένο επίπεδο – στόχος αιμοσφαιρίνης.

Ενδοφλέβια χορήγηση: Η αρχική δοσολογία είναι 40 IU/kg σωματικού βάρους 3 φορές την εβδομάδα. Η δόση μπορεί να αυξηθεί μετά από 4 εβδομάδες σε 80 IU/kg, 3 φορές την εβδομάδα, και σε

περαιτέρω αύξηση της τάξης του 25% της προηγούμενης δόσης σε μηνιαία διαστήματα, όταν είναι απαραίτητο.

Και για τους δύο τρόπους χορήγησης, η μέγιστη δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 700 IU/ kg βάρους σώματος την εβδομάδα.

Φάση συντήρησης

Η δόση θα πρέπει να προσαρμόζεται όσο απαιτείται, ώστε να διατηρείται το εξατομικευμένο επίπεδο στόχος αιμοσφαιρίνης μεταξύ 10 g/dl (6,21 mmol/l) και 12 g/dl (7,45 mmol/l), όπου δεν θα πρέπει να υπερβαίνει την τιμή των 12 g/dl (7,45 mmol/l). Εάν είναι απαραίτητη μία προσαρμογή της δόσης για την συντήρηση της επιθυμητής τιμής αιμοσφαιρίνης, συνιστάται η δόση να προσαρμόζεται κατά 25% περίπου.

Υποδόρια χορήγηση: Η εβδομαδιαία δόση μπορεί να χορηγηθεί ως μία ένεση την εβδομάδα ή τρεις φορές την εβδομάδα.

Ενδοφλέβια χορήγηση: Ασθενείς, οι οποίοι βρίσκονται σε σταθερή κατάσταση με δοσολογικό σχήμα τριών δόσεων την εβδομάδα, είναι δυνατό να μεταπηδήσουν σε χορήγηση δύο φορές την εβδομάδα.

Σε περίπτωση που μεταβάλλεται η συχνότητα χορήγησης, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά η τιμή της αιμοσφαιρίνης και μπορεί να καταστεί απαραίτητη η προσαρμογή των δόσεων.

Η μέγιστη δόση δεν θα πρέπει να ξεπερνά τις 700 IU/kg σωματικού βάρους την εβδομάδα.

Όταν η εποετίνη θήτα αντικαθιστά μία άλλη εποετίνη, θα πρέπει το επίπεδο αιμοσφαιρίνης να παρακολουθείται στενά και θα πρέπει να χρησιμοποιείται ο ίδιος τρόπος χορήγησης.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για να εξασφαλιστεί ότι χρησιμοποιείται η χαμηλότερη εγκεκριμένη αποτελεσματική δόση εποετίνης θήτα για την παροχή επαρκούς ελέγχου των συμπτωμάτων της αναιμίας ενώ διατηρείται συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης χαμηλότερη από ή ίση με 12 g/dl (7,45 mmol/l).

Απαιτείται προσοχή με την κλιμάκωση των δόσεων της εποετίνης θήτα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με πτωχή ανταπόκριση της αιμοσφαιρίνης στην εποετίνη θήτα, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές εξηγήσεις για την πτωχή ανταπόκριση (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.1).

Συμπτωματική αναιμία σε καρκινοπαθείς με μη μυελογενείς κακοήθειες, οι οποίοι λαμβάνουν χημειοθεραπεία

Η εποετίνη θήτα θα πρέπει να χορηγείται με την υποδόρια οδό σε ασθενείς με αναιμία (π.χ. συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης ≤ 10 g/dl [6,21 mmol/l]). Τα συμπτώματα και τα δευτερογενή συμπτώματα αναιμίας μπορούν να ποικίλουν ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και το γενικό φορτίο της ασθένειας. Απαιτείται η εξατομικευμένη αξιολόγηση της κλινικής πορείας και κατάστασης του ασθενή από έναν γιατρό.

Λόγω της εσωτερικής διακύμανσης σε κάθε ασθενή είναι δυνατό να παρατηρηθούν περιστασιακά μεμονωμένες τιμές αιμοσφαιρίνης για έναν ασθενή επάνω και κάτω από το επιθυμητό επίπεδο αιμοσφαιρίνης. Η διακύμανση της αιμοσφαιρίνης πρέπει να αντιμετωπίζεται με προσαρμογή των δόσεων, με στόχο το εύρος τιμών αιμοσφαιρίνης 10 g/dl (6,21 mmol/l) έως 12 g/dl (7,45 mmol/l). Η συντήρηση ενός επιπέδου αιμοσφαιρίνης ανώτερου των 12 g/dl (7,45 mmol/l), πρέπει να αποφεύγεται. Παρακάτω δίδονται οδηγίες για την κατάλληλη προσαρμογή της δόσης στις περιπτώσεις που παρατηρείται αύξηση των τιμών αιμοσφαιρίνης πάνω από τα 12 g/dl (7,45 mmol/l).

Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 20.000 IU, ανάλογα με το βάρους σώματος, χορηγούμενη μία φορά την εβδομάδα. Εάν μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας, αυξηθεί η αιμοσφαιρίνη κατά τουλάχιστον 1 g/dl (0,62 mmol/l), θα πρέπει να συνεχίζεται η ίδια δόση. Εάν η τιμή της αιμοσφαιρίνης δεν αυξηθεί κατά τουλάχιστον 1 g/dl (0,62 mmol/l), θα πρέπει να εξετασθεί ο διπλασιασμός της εβδομαδιαίας

δόσης στις 40.000 IU. Εάν μετά από επιπλέον 4 εβδομάδες θεραπείας, η αύξηση της αιμοσφαιρίνης παραμένει ανεπαρκής, θα πρέπει να εξετασθεί η αύξηση της εβδομαδιαίας δόσης στις 60.000 IU.

Η μέγιστη δόση δεν θα πρέπει να ξεπερνά τις 60.000 IU την εβδομάδα.

Εάν μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας, η τιμή της αιμοσφαιρίνης δεν αυξηθεί τουλάχιστον κατά 1 g/dl (0,62 mmol/l), η ανταπόκριση θεωρείται απίθανη και η αγωγή θα πρέπει να διακοπεί.

Εάν η αύξηση της αιμοσφαιρίνης είναι περισσότερο από 2 g/dl (1,24 mmol/l) σε 4 εβδομάδες ή η τιμή αιμοσφαιρίνης υπερβεί τα 12 g/dl (7,45 mmol/l), η δόση θα πρέπει να μειωθεί κατά 25 έως 50%. Η θεραπεία με εποετίνη θήτα θα πρέπει να διακοπεί προσωρινά εάν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης ξεπερνάνε τα 13 g/dl (8,07 mmol/l). Η θεραπεία θα πρέπει να ξαναρχίζει με περίπου 25% χαμηλότερη δόση από την προηγούμενη, αφού τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης πέσουν στα 12 g/dl (7,45 mmol/l) ή παρακάτω.

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται έως 4 εβδομάδες μετά από το τέλος της χημειοθεραπείας.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά, για να εξασφαλιστεί ότι χρησιμοποιείται η χαμηλότερη εγκεκριμένη δόση εποετίνης θήτα για την παροχή επαρκούς ελέγχου των συμπτωμάτων της αναιμίας.

Ειδικές ομάδες πληθυσμού

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Eporatio σε παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 17 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το διάλυμα μπορεί να χορηγηθεί υποδόρια ή ενδοφλέβια. Η υποδόρια χρήση είναι προτιμητέα σε ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, προκειμένου να αποφευχθεί η παρακέντηση περιφερικών φλεβών. Σε περίπτωση που η εποετίνη θήτα αντικαθιστά κάποια άλλη εποετίνη, πρέπει να χρησιμοποιείται ο ίδιος τρόπος χορήγησης. Σε καρκινοπαθείς με μη μυελογενείς κακοήθειες, που λαμβάνουν χημειοθεραπεία, η εποετίνη θήτα πρέπει να χορηγείται μόνο υποδόρια.

Οι υποδόριες ενέσεις πρέπει να γίνουν στην κοιλιά, το βραχίονα ή το μηρό.

Τα σημεία ένεσης θα πρέπει να εναλλάσσονται και η ένεση θα πρέπει να γίνεται αργά, ώστε να αποφεύγονται ενοχλήσεις στο σημείο ένεσης.

Για οδηγίες σχετικά με το χειρισμό του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε άλλες εποετίνες και παράγωγα ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Μη ελεγχόμενη υπέρταση.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Γενικά

Η συμπληρωματική θεραπεία με σίδηρο συνιστάται για όλους τους ασθενείς με τιμές φερριτίνης ορού κάτω από 100 µg/l ή με κορεσμό τρανσφερίνης κάτω από 20%. Για την εξασφάλιση της αποτελεσματικής ερυθροποίησης, πρέπει να εξετάζεται η κατάσταση σιδήρου σε όλους τους ασθενείς πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Η μη ανταπόκριση στη θεραπεία με εποετίνη θήτα θα πρέπει να προτρέπει άμεσα σε αναζήτηση των αιτιολογικών παραγόντων. Οι ανεπάρκειες σιδήρου, φολικού οξέος ή βιταμίνης B₁₂ μειώνουν την αποτελεσματικότητα των εποετινών και πρέπει επομένως να διορθώνονται. Οι διαμεσολαβούσες

λοιμώξεις, τα φλεγμονώδη ή τραυματικά επεισόδια, η λανθάνουσα απώλεια αίματος, η αιμόλυση, η δηλητηρίαση αλουμινίου, οι υποκείμενες αιματολογικές ασθένειες ή η ίνωση του μυελού των οστών μπορούν επίσης να καταστείλουν την απόκριση στην ερυθροποίηση. Μια αρίθμηση των δικτυοερυθροκυττάρων πρέπει να εξετάζεται ως τμήμα της αξιολόγησης.

Αιμική Απλασία της Ερυθράς Σειράς (PRCA)

Εάν αποκλειστούν οι τυπικές αιτίες της μη ανταπόκρισης, και ο ασθενής συνδυάζει μια ξαφνική πτώση της αιμοσφαιρίνης με δικτυοκυτταροπενία, θα πρέπει να προγραμματίζεται μια εξέταση των αντισωμάτων αντι-ερυθροποιητίνης και του μυελού των οστών για τη διάγνωση της Αιμικής Απλασίας της Ερυθράς Σειράς (PRCA). Πρέπει να εξετάζεται η διακοπή της θεραπείας με εποετίνη θήτα.

Η PRCA, η οποία προκαλείται από εξουδετερωτικά αντισώματα αντι-ερυθροποιητίνης, έχει αναφερθεί σε συσχετισμό με τη θεραπεία με ερυθροποιητίνη, συμπεριλαμβανομένης αυτής με εποετίνη θήτα. Αυτά τα αντισώματα έχει καταδειχτεί ότι εμφανίζουν αντιδράσεις διασταύρωσης με όλες τις εποετίνες, και οι ασθενείς, οι οποίοι έχουν πιθανώς ή επιβεβαιωμένα εξουδετερωτικά αντισώματα, δεν θα πρέπει να αλλάζουν τη θεραπεία σε εποετίνη θήτα (βλέπε παράγραφο 4.8).

Για τη βελτίωση της ιχνηλασιμότητας των εποετινών, η ονομασία της χορηγούμενης εποετίνης πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια στο αρχείο του ασθενούς.

Μια παράδοξη μείωση της αιμοσφαιρίνης και ανάπτυξη σοβαρής αναιμίας που σχετίζεται με χαμηλούς αριθμούς ερυθροκυττάρων πρέπει να προτρέψει σε διακοπή της θεραπείας με epoetin (εποετίνη) και διεξαγωγή ελέγχου για αντισώματα αντι-ερυθροποιητίνης. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασθενών με ηπατίτιδα C που υποβάλλονται σε θεραπεία με ιντερφερόνη και ριμπαβιρίνη, με ταυτόχρονη συγχορήγηση εποετινών. Οι εποετίνες δεν έχουν εγκριθεί για τη διαχείριση αναιμίας που σχετίζεται με ηπατίτιδα C.

Υπέρταση

Οι ασθενείς υπό θεραπεία με εποετίνη θήτα μπορεί να εμφανίσουν μια αύξηση της αρτηριακής πίεσης ή επιδείνωση μίας ήδη υπάρχουσας υπέρτασης, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της αρχικής φάσης θεραπείας.

Επομένως, σε ασθενείς που θεραπεύονται με εποετίνη θήτα, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή στη στενή παρακολούθηση και τον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης. Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχεται επαρκώς πριν από την έναρξη και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ώστε να αποφεύγονται οι οξείες επιπλοκές, όπως η υπερτασική κρίση με συμπτώματα όμοια της εγκεφαλοπάθειας (π.χ. κεφαλαλγίες, σύγχυση, διαταραχές της ομιλίας, διαταραχή της βάδισης) και οι σχετικές επιπλοκές (επιληπτικές κρίσεις, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) οι οποίες είναι δυνατό να εμφανιστούν επίσης και σε μεμονωμένους ασθενείς που εμφανίζουν κανονική ή χαμηλή αρτηριακή πίεση. Εάν εμφανιστούν αυτές οι αντιδράσεις, απαιτείται η άμεση παρακολούθηση από γιατρό και εντατική ιατρική φροντίδα. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί σε ξαφνικές έντονες κεφαλαλγίες, όμοιες με ημικρανία, ως πιθανό σήμα προειδοποίησης.

Οι αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης είναι δυνατό να απαιτήσουν θεραπεία με αντιυπερτασικά φαρμακευτικά προϊόντα ή μία αύξηση της δόσης των υπαρχόντων αντιυπερτασικών φαρμακευτικών προϊόντων. Επιπλέον, θα πρέπει να εξεταστεί μια μείωση της χορηγούμενης δόσης της εποετίνης θήτα. Εάν οι τιμές της αρτηριακής πίεσης παραμένουν υψηλές, είναι δυνατό να καταστεί αναγκαία η προσωρινή διακοπή της θεραπείας με εποετίνη θήτα. Μόλις ελεγχθεί η υπέρταση με εντατικότερη θεραπεία, μπορεί η θεραπεία με εποετίνη θήτα να ξαναξεκινήσει με μειωμένη δόση.

Κακή χρήση

Η κακή χρήση της εποετίνης θήτα από υγιή άτομα μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολική αύξηση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη. Αυτό μπορεί να συνδεθεί με απειλητικές για τη ζωή καρδιαγγειακές επιπλοκές.

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Κατά τη θεραπεία με εποετίνες έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, μεταξύ των οποίων το σύνδρομο Stevens-Johnson και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση, οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες. Τα πιο σοβαρά περιστατικά έχουν παρατηρηθεί με τις εποετίνες μακράς δράσης.

Κατά τη συνταγογράφηση, οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τυχόν ενδείξεις και συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για δερματικές αντιδράσεις. Εάν εμφανιστούν ενδείξεις και συμπτώματα που ενδέχεται να σχετίζονται με αυτές τις αντιδράσεις, η θεραπεία με εποετίνη θήτα πρέπει να διακόπτεται αμέσως και να χορηγείται εναλλακτική θεραπεία.

Εάν ο ασθενής εμφανίσει σοβαρή δερματική αντίδραση όπως σύνδρομο Stevens-Johnson ή τοξική επιδερμική νεκρόλυση λόγω της χρήσης εποετίνης θήτα, η θεραπεία με την εποετίνη θήτα πρέπει να σταματήσει για πάντα.

Ειδικές ομάδες πληθυσμού

Λόγω της περιορισμένης εμπειρίας δεν μπορεί να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της εποετίνης θήτα στους ασθενείς με διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας ή ομοζυγωτική δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Σε κλινικές δοκιμές, ασθενείς άνω των 75 ετών είχαν υψηλότερη συχνότητα σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών, ανεξάρτητα από μια αιτιώδη σχέση με τη θεραπεία με εποετίνη θήτα. Επιπλέον οι θάνατοι ήταν συχνότεροι σε αυτήν την ομάδα ασθενών έναντι των νεότερων ασθενών.

Εργαστηριακός έλεγχος

Συνιστάται η τακτική μέτρηση αιμοσφαιρίνης, πλήρης εξέταση αίματος και αιμοπεταλίων.

Συμπτωματική αναιμία σχετιζόμενη με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Η χρήση της εποετίνης θήτα σε νεφροσκληρωτικούς ασθενείς, οι οποίοι δεν υποβάλλονται ακόμη σε αιμοδιύλιση πρέπει να καθορίζεται εξατομικευμένα, δεδομένου ότι δεν μπορεί να αποκλειστεί με βεβαιότητα μια πιθανή επιταχυνόμενη εξέλιξη της νεφρικής ανεπάρκειας.

Κατά τη διάρκεια της αιμοδιύλισης, σε ασθενείς που θεραπεύονται με εποετίνη θήτα, είναι δυνατό να χρειαστεί αύξηση της αντιπηκτικής αγωγής, ώστε να αποτραπεί η θρόμβωση της αρτηριοφλεβώδους επικοινωνίας.

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η συγκέντρωση συντήρησης της αιμοσφαιρίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει το ανώτερο όριο της συγκέντρωσης-στόχου της αιμοσφαιρίνης που συστήθηκε στην παράγραφο 4.2. Σε κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος θανάτου και σοβαρών καρδιαγγειακών συμβάντων όταν εποετίνες χορηγήθηκαν με στόχο επίπεδα αιμοσφαιρίνης μεγαλύτερα των 12 g/ g/dl (7,45 mmol/l l). Ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές δεν έχουν δείξει σημαντικά οφέλη που μπορούν να αποδοθούν στην χορήγηση εποετινών, όταν η συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης αυξάνεται πάνω από τα επίπεδα που απαιτούνται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων της αναιμίας και την αποτροπή της μετάγγισης αίματος.

Απαιτείται προσοχή με την κλιμάκωση των δόσεων της εποετίνης θήτα σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια καθώς οι υψηλές αθροιστικές δόσεις εποετίνης μπορεί να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας, σοβαρά καρδιαγγειακά και εγκεφαλοαγγειακά συμβάντα. Σε ασθενείς με πτωχή ανταπόκριση της αιμοσφαιρίνης στις εποετίνες, θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές εξηγήσεις για την πτωχή ανταπόκριση (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Συμπτωματική αναιμία σε καρκινοπαθείς με μη μυελογενείς κακοήθειες, οι οποίοι λαμβάνουν χημειοθεραπεία

Επίδραση στην αύξηση του όγκου

Οι εποετίνες είναι αυξητικοί παράγοντες, οι οποίοι διεγείρουν κυρίως την παραγωγή των ερυθροκυττάρων. Υποδοχείς ερυθροποιητίνης είναι δυνατό να εκφράζονται στην επιφάνεια διαφόρων

καρκινικών κυττάρων. Όπως με όλους τους αυξητικούς παράγοντες, υπάρχει η ανησυχία ότι οι εποετίνες διεγείρουν την αύξηση κάθε τύπου κακοήθειας (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε διάφορες ελεγχόμενες μελέτες, οι εποετίνες δεν φαίνεται να βελτιώνουν την γενική επιβίωση ή να μειώνουν τον κίνδυνο εξέλιξης του όγκου σε ασθενείς με αναιμία, η οποία συνδέεται με τον καρκίνο. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η χρήση των εποετινών έχει καταδείξει:

- μείωση του χρόνου εξέλιξης του όγκου σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο κεφαλής και τραχήλου που υποβάλλεται σε ακτινοθεραπεία όταν χορηγείται με στόχο ένα επίπεδο αιμοσφαιρίνης πάνω από 14 g/dl (8,69 mmol/l),
- μικρότερη γενική επιβίωση και αυξημένοι θάνατοι που αποδίδονται στην εξέλιξη της νόσου σε 4 μήνες σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία όταν χορηγείται με στόχο μία τιμή αιμοσφαιρίνης 12-14 g/dl (7,45-8,69 mmol/l),
- αυξημένος κίνδυνος θανάτου όταν χορηγείται με στόχο μια τιμή αιμοσφαιρίνης 12 g/dl (7,45 mmol/l) σε ασθενείς με ενεργό κακοήγη νόσο που δεν υποβάλλονται ούτε σε χημειοθεραπεία ούτε σε ακτινοθεραπεία.

Οι εποετίνες δεν ενδείκνυνται για χρήση σ' αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

Λαμβάνοντας υπόψη τα ανωτέρω, σε κάποιες κλινικές καταστάσεις θα πρέπει η μετάγγιση αίματος να προτιμάται ως θεραπεία για την αντιμετώπιση της αναιμίας σε ασθενείς με καρκίνο. Η απόφαση χορήγησης ανασυνδυασμένων ερυθροποιητινών πρέπει να βασίζεται σε μια αξιολόγηση του οφέλους-κινδύνου με τη συμμετοχή του μεμονωμένου ασθενή, όπου θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το συγκεκριμένο κλινικό πλαίσιο. Οι παράγοντες που θα πρέπει να εξεταστούν σε αυτήν την αξιολόγηση θα πρέπει να περιλαμβάνουν τον τύπο και το στάδιο του όγκου, το βαθμό αναιμίας, το προσδόκιμο επιβίωσης, το περιβάλλον στο οποίο λαμβάνει αγωγή ο ασθενής, και την επιθυμία του ασθενή (βλ. παράγραφο 5.1).

Εκδοχα

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά προγεμισμένη σύριγγα, δηλ. ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από την χρήση εποετίνης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα με άλλες εποετίνες δεν κατέδειξαν άμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Σαν προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση του Eporatio κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η εποετίνη θήτα/ οι μεταβολίτες απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα, αλλά τα δεδομένα στα νεογνά δεν κατέδειξαν καμία απορρόφηση ή φαρμακολογική δραστηριότητα της ερυθροποιητίνης όταν χορηγείται μαζί με μητρικό γάλα. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφενυχθεί η θεραπεία με Eporatio, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για την γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η εποετινή θήτα δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Περίπου το 9 % των ασθενών αναμένεται να εμφανίσουν μία ανεπιθύμητη ενέργεια. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι υπέρταση, ασθένεια ομοιάζουσα με γρίπη και κεφαλαλγία.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η ασφάλεια της εποετινής θήτα έχει αξιολογηθεί βασισμένη στα αποτελέσματα από κλινικές μελέτες που συμπεριλαμβάνουν 972 ασθενείς.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται στον πίνακα 1 σύμφωνα με την Κατηγορία Οργάνου Συστήματος. Η συχνότητα καθορίζεται σύμφωνα με τον ακόλουθο τύπο:

Πολύ συχνές:	$\geq 1/10$
Συχνές:	$\geq 1/100$ έως $< 1/10$
Όχι συχνές:	$\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$
Σπάνιες:	$\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$
Πολύ σπάνιες:	$< 1/10.000$
Μη γνωστές:	δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα.

<u>Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες</u>			
<u>Κατηγορία/οργανικό σύστημα</u>	<u>Ανεπιθύμητες ενέργειες</u>	<u>Συχνότητα</u>	
		<i>Συμπτωματική αναιμία σχετιζόμενη με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια</i>	<i>Συμπτωματική αναιμία σε καρκινοπαθείς με μη μυελογενείς κακοήθειες, οι οποίοι λαμβάνουν χημειοθεραπεία</i>
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς (PRCA)*	Μη γνωστή	—
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας	Μη γνωστή	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία	Συχνή	
Αγγειακές διαταραχές	Υπέρταση*	Συχνή	
	Υπερτασική κρίση*	Συχνή	—
	Θρόμβωση αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας*	Συχνή	—
	Θρομβεμβολικά επεισόδια	—	Μη γνωστή
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Δερματικές αντιδράσεις*	Συχνή	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Αρθραλγία	—	Συχνή
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Ασθένεια ομοιάζουσα με γρίπη*	Συχνή	

*Βλ. υποενότητα «Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών» παρακάτω

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, έχει αναφερθεί αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς (PRCA), η οποία προκαλείται από ουδετεροποιητικά αντισώματα αντι-ερυθροποιητίνης σε συσχέτισμο με τη θεραπεία με εποετίνη θήτα στην περίοδο μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου στην αγορά. Εάν διαγνωστεί PRCA, η θεραπεία με εποετίνη θήτα πρέπει να διακόπτεται και οι ασθενείς δεν θα πρέπει να λαμβάνουν άλλη ανασυνδυασμένη εποετίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

Μία από τις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχει παρατηρηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εποετίνη θήτα είναι μία αύξηση της αρτηριακής πίεσης ή επιδείνωση της υπάρχουσας υπέρτασης, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της αρχικής φάσης της θεραπείας. Η υπέρταση εμφανίζεται σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, συχνότερα κατά τη διάρκεια της φάσης διόρθωσης απ' ότι στη φάση συντήρησης. Η υπέρταση μπορεί να αντιμετωπιστεί με κατάλληλα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 4.4).

Υπερτασική κρίση με συμπτώματα όμοια της εγκεφαλοπάθειας (π.χ. κεφαλαλγίες, σύγχυση, διαταραχές της ομιλίας, διαταραχή της βάδισης) και σχετικές επιπλοκές (επιληψία, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο) μπορούν επίσης να εμφανιστούν σε μεμονωμένους ασθενείς με συνήθως κανονική ή χαμηλή αρτηριακή πίεση (βλ. παράγραφο 4.4).

Μπορεί να εμφανιστεί θρόμβωση της αρτηριοφλεβικής επικοινωνίας, ειδικά σε ασθενείς που έχουν μια τάση για υπόταση ή των οποίων η αρτηριοφλεβική επικοινωνία εμφανίζει επιπλοκές (π.χ. στενώσεις, ανευρύσματα) (βλ. παράγραφο 4.4).

Είναι δυνατό να εμφανιστούν δερματικές αντιδράσεις, όπως εξάνθημα, κνησμός ή αντιδράσεις της θέσης ένεσης.

Κατά τη θεραπεία με εποετίνες έχουν αναφερθεί σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, μεταξύ των οποίων το σύνδρομο Stevens-Johnson και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση, οι οποίες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες (βλ. παράγραφο 4.4).

Έχουν αναφερθεί συμπτώματα που προσομοιάζουν εκείνα της γρίπης όπως πυρετός, ρίγος και αίσθημα αδυναμίας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων

Μεσογείων 284

GR-15562 Χολαργός, Αθήνα

Τηλ: + 30 21 32040337

Φαξ: + 30 21 06549585

Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

<http://www.kittrinkarta.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: +357 22608607

Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Το θεραπευτικό εύρος της εποετίνης θήτα είναι πολύ ευρύ. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας είναι δυνατό να εμφανιστεί πολυκυτταραιμία. Σε περίπτωση εμφάνισης πολυκυτταραιμίας, η εποετίνη θήτα θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά.

Εάν εμφανιστεί σοβαρή πολυκυτταραιμία, είναι δυνατό να ενδείκνυνται συμβατικές μέθοδοι (φλεβοτομή) για τη μείωση του επιπέδου αιμοσφαιρίνης.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα αντιαναιμικά σκευάσματα, κωδικός ATC: B03XA01

Μηχανισμός δράσης

Η ανθρώπινη ερυθροποιητίνη είναι μία ενδογενής γλυκοπρωτεϊνική ορμόνη, η οποία είναι ο πρωταρχικός ρυθμιστής της ερυθροποίησης μέσω ειδικής αλληλεπίδρασης με τον υποδοχέα

ερυθροποιητίνης στα πρόδρομα ερυθροκύτταρα στο μυελό των οστών. Δρα ως διεγερτικός παράγοντας της μίτωσης και ως ορμόνη προκαλούσα διαφοροποίηση. Η παραγωγή της ερυθροποιητίνης συμβαίνει κυρίως στους και ρυθμίζεται από τους νεφρούς, απαντώντας στις μεταβολές της οξυγόνωσης στους ιστούς. Η παραγωγή της ενδογενούς ερυθροποιητίνης είναι διαταραγμένη σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και ο κύριος λόγος της αναιμίας τους είναι η ανεπάρκεια ερυθροποιητίνης. Σε ασθενείς με καρκίνο οι οποίοι υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία, τα αίτια της αναιμίας είναι πολυπαραγοντικά. Σε αυτούς τους ασθενείς η ανεπάρκεια ερυθροποιητίνης και η μειωμένη απάντηση των πρόδρομων ερυθροκυττάρων στην ενδογενή ερυθροποιητίνη συμβάλλουν σημαντικά στην εμφάνιση της αναιμίας τους.

Η εποετίνη θήτα είναι πανομοιότυπη ως προς την αλληλουχία των αμινοξέων και όμοια στη σύνθεση υδατανθράκων (γλυκοζυλίωση) με την ενδογενή ανθρώπινη ερυθροποιητίνη.

Προκλινική αποτελεσματικότητα

Η βιολογική αποτελεσματικότητα της ερυθροποιητίνης θήτα έχει καταδειχτεί μετά από ενδοφλέβια και υποδόρια χορήγηση *in vivo* σε ποικίλα μοντέλα ζώων (ποντίκια, αρουραίοι, σκύλοι). Μετά από τη χορήγηση της εποετίνης θήτα, αυξάνεται ο αριθμός των ερυθροκυττάρων, τα επίπεδα του αιματοκρίτη και ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Συμπτωματική αναιμία σχετιζόμενη με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια

Τα δεδομένα από μελέτες στη φάση διόρθωσης σε 284 ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια κατέδειξαν ότι τα ποσοστά απόκρισης της αιμοσφαιρίνης (ορίζονται ως επίπεδα αιμοσφαιρίνης πάνω από 11 g/dl σε δύο διαδοχικές μετρήσεις) στην ομάδα της εποετίνης θήτα (88,4% και 89,4% στις μελέτες σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση και που δεν υποβάλλονται ακόμη σε αιμοδιύλιση, αντίστοιχα) ήταν συγκρίσιμα με την εποετίνη βήτα (86,2% και 81,0%, αντίστοιχα). Ο μέσος χρόνος απόκρισης ήταν παρόμοιος στις ομάδες θεραπείας με 56 ημέρες στους ασθενείς αιμοδιύλισης και 49 ημέρες στους ασθενείς που δεν υποβάλλονται ακόμη σε αιμοδιύλιση.

Δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε 270 ασθενείς αιμοδιύλισης και 288 ασθενείς, οι οποίοι δεν υποβάλλονται ακόμη σε αιμοδιύλιση, οι οποίοι ήταν υπό σταθερή θεραπεία με εποετίνη βήτα. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να συνεχίσουν την τρέχουσα θεραπεία τους ή για να μεταπηδήσουν σε εποετίνη θήτα (ίδια δόση με την εποετίνη βήτα) προκειμένου να διατηρηθούν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης τους. Κατά τη διάρκεια της περιόδου αξιολόγησης (εβδομάδες 15 έως 26), το μέσο και μεσαίο επίπεδο αιμοσφαιρίνης στους ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με εποετίνη θήτα ήταν ουσιαστικά ίδια με το αρχικό επίπεδο αιμοσφαιρίνης τους. Σε αυτές τις δύο μελέτες, 180 ασθενείς αιμοδιύλισης και 193 ασθενείς που δεν υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση μεταστράφηκαν από τη θεραπεία φάσης συντήρησης με την εποετίνη βήτα στη θεραπεία με εποετίνη θήτα για μια περίοδο έξι μηνών όπου παρουσίασαν σταθερές τιμές αιμοσφαιρίνης και ένα παρόμοιο προφίλ ασφάλειας όπως η εποετίνη βήτα. Στις κλινικές μελέτες, οι ασθενείς οι οποίοι δεν υποβάλλονται ακόμη σε αιμοδιύλιση (υποδόρια χορήγηση) διέκοπταν τη μελέτη συχνότερα από τους ασθενείς αιμοδιύλιση (ενδοφλέβια χορήγηση) δεδομένου ότι έπρεπε να ολοκληρώσουν τη μελέτη κατά την έναρξη της αιμοδιύλισης.

Σε δύο μακροπρόθεσμες μελέτες, αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα της εποετίνης θήτα σε 124 ασθενείς αιμοδιύλισης και 289 ασθενείς, οι οποίοι δεν υποβάλλονται ακόμη σε αιμοδιύλιση. Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης παρέμειναν εντός των επιθυμητών επιπέδων-στόχο και η εποετίνη θήτα έγινε καλά ανεκτή για μία περίοδο έως 15 μήνες.

Στις κλινικές μελέτες, οι ασθενείς προ-αιμοδιύλισης έλαβαν μία φορά την εβδομάδα εποετίνη θήτα, 174 ασθενείς στη μελέτη φάσης συντήρησης και 111 ασθενείς στη μακροπρόθεσμη μελέτη.

Συγκεντρωτικές post-hoc αναλύσεις κλινικών μελετών των εποετινών έχουν πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, που δεν υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, σε διαβητικούς και μη διαβητικούς ασθενείς). Παρατηρήθηκε μια τάση για εκτιμήσεις αυξημένου κινδύνου για θνησιμότητα από όλες τις αιτίες, καρδιαγγειακά και εγκεφαλοαγγειακά

συμβάντα σχετιζόμενα με υψηλότερες αθροιστικές δόσεις εποετίνης ανεξάρτητα από την κατάσταση διαβήτη ή αιμοδιύλιση (βλ. παραγράφους 4.2 και παράγραφο 4.4).

Συμπτωματική αναιμία σε καρκινοπαθείς με μη μυελογενείς κακοήθειες, οι οποίοι λαμβάνουν χημειοθεραπεία

409 ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονταν σε χημειοθεραπεία περιλήφθηκαν σε δύο πρόδρομες, τυχαιοποιημένες διπλές – τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Η πρώτη μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 186 αναιμικούς ασθενείς με εξωμυελικές κακοήθειες (55% με αιματολογικές κακοήθειες και 45% με συμπαγείς όγκους) που ελάμβαναν χημειοθεραπεία χωρίς πλατίνη. Η δεύτερη μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 223 ασθενείς με διάφορους συμπαγείς όγκους που ελάμβαναν χημειοθεραπεία με πλατίνη. Και στις δύο μελέτες, η θεραπεία με εποετίνη θήτα οδήγησε σε σημαντική απόκριση της αιμοσφαιρίνης ($p < 0,001$), προσδιορισμένη ως αύξηση της αιμοσφαιρίνης της τάξης ≥ 2 g/dl χωρίς μετάγγιση, και σημαντική μείωση της αναγκαιότητας μετάγγισης ($p < 0,05$) σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο.

Επίδραση στην ανάπτυξη όγκων

Η ερυθροποιητίνη είναι ένας αυξητικός παράγοντας που κατά κύριο λόγο διεγείρει την παραγωγή των ερυθροκυττάρων. Οι υποδοχείς της ερυθροποιητίνης μπορεί να εκδηλωθούν στην επιφάνεια διαφόρων καρκινικών κυττάρων.

Η επιβίωση και η εξέλιξη του όγκου έχουν εξεταστεί σε πέντε μεγάλες ελεγχόμενες μελέτες με συνολικά 2.833 ασθενείς, τέσσερις εκ των οποίων ήταν διπλές τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες και μια ήταν μελέτη ανοικτού σχεδιασμού. Δύο μελέτες στρατολόγησαν ασθενείς, οι οποίοι λάμβαναν ήδη χημειοθεραπεία. Η συγκέντρωση-στόχος της αιμοσφαιρίνης σε δυο μελέτες ήταν > 13 g/dl, στις υπόλοιπες τρεις μελέτες ήταν 12-14 g/dl. Στην μελέτη ανοικτού σχεδιασμού δεν υπήρξε καμία διαφορά στην συνολική επιβίωση μεταξύ των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη και την ομάδα ελέγχου. Στις τέσσερις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, ο σχετικός κίνδυνος της συνολικής επιβίωσης κυμαινόταν μεταξύ 1,25 και 2,47 υπέρ της ομάδας ελέγχου. Αυτές οι μελέτες έχουν δείξει μια σταθερή ανεξήγητη σημαντική αύξηση της θνησιμότητας σε ασθενείς, που έχουν αναιμία που σχετίζεται με διάφορους συνήθεις τύπους καρκίνων και οι οποίοι έλαβαν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Η έκβαση της συνολικής επιβίωσης στις δοκιμές δε μπορεί να εξηγηθεί ικανοποιητικά από τις διαφορές στην επίπτωση της θρόμβωσης και των συναφών επιπλοκών μεταξύ αυτών που έλαβαν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη και της ομάδας ελέγχου.

Τα δεδομένα από τρεις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες σε 586 αναιμικούς ασθενείς με καρκίνο που πραγματοποιήθηκαν με εποετίνη θήτα, δεν παρουσίασαν καμία αρνητική επίπτωση της εποετίνης θήτα στην επιβίωση. Κατά τη διάρκεια των μελετών, η θνησιμότητα ήταν χαμηλότερη στην ομάδα της εποετίνης θήτα (6,9%) έναντι του εικονικού φαρμάκου (10,3%).

Μια συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας έχει επίσης διεξαχθεί, η οποία περιλάμβανε πάνω από 9.000 ασθενείς με καρκίνο που συμμετείχαν σε 57 κλινικές δοκιμές. Η μετα-ανάλυση των δεδομένων της συνολικής επιβίωσης εξήγαγε μια εκτίμηση του σχετικού κινδύνου της τάξης του 1,08 υπέρ της ομάδας ελέγχου (95% διάστημα εμπιστοσύνης CI: 0,99, 1,18, 42 δοκιμές και 8.167 ασθενείς). Παρατηρήθηκε αυξημένος σχετικός κίνδυνος εμφάνισης θρομβοεμβολικών συμβάντων (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 δοκιμές και 6.769 ασθενείς) στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη. Υπάρχουν επομένως σοβαρά στοιχεία για να προταθεί ότι μπορεί να υπάρξει σημαντική βλάβη σε ασθενείς με καρκίνο που θεραπεύονται με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη. Η έκταση στην οποία τα αποτελέσματα αυτά μπορεί να ισχύουν και στην χορήγηση ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης σε ασθενείς με καρκίνο, και οι οποίοι λαμβάνουν χημειοθεραπεία, με σκοπό να επιτύχουν συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης μικρότερες των 13 g/dl, δεν είναι ξεκάθαρη γιατί λίγοι ασθενείς με αυτά τα χαρακτηριστικά συμπεριλαμβάνονταν στα δεδομένα, τα οποία ανασκοπήθηκαν.

Πραγματοποιήθηκε επίσης μια ανάλυση δεδομένων σε επίπεδο ασθενών, σε πάνω από 13.900 καρκινοπαθείς (υπό χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, χημειο-ακτινοθεραπεία, ή καμία θεραπεία) που συμμετείχαν σε 53 ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές με διάφορες εποετίνες. Η

μετα-ανάλυση των δεδομένων συνολικής επιβίωσης έδωσε μια εκτίμηση σημείου λόγου κινδύνου 1,06 υπέρ των μαρτύρων (95% CI: 1,00, 1,12, 53 δοκιμές και 13.933 ασθενείς) και για τους καρκινοπαθείς που λάμβαναν χημειοθεραπεία, ο λόγος κινδύνου συνολικής επιβίωσης ήταν 1,04 (95% CI: 0,97, 1,11, 38 δοκιμές και 10.441 ασθενείς). Οι μετα-αναλύσεις έδειξαν επίσης σταθερά έναν σημαντικά αυξημένο σχετικό κίνδυνο θρομβοεμβολικών συμβαμάτων σε καρκινοπαθείς που λάμβαναν ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη (βλ. παράγραφο 4.4).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Γενικά

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της εποετίνης θήτα εξετάστηκαν σε υγιείς εθελοντές, σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν χημειοθεραπεία. Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες της εποετίνης θήτα είναι ανεξάρτητες από την ηλικία ή το φύλο.

Υποδόρια χορήγηση

Μετά από την υποδόρια ένεση της εποετίνης θήτα 40 IU / kg βάρους σώματος σε τρία διαφορετικά σημεία (άνω βραχίονας, κοιλία, μηρός) στους υγιείς εθελοντές, παρατηρήθηκαν παρόμοια προφίλ επιπέδων πλάσματος. Η έκταση απορρόφησης (AUC) ήταν ελαφρώς μεγαλύτερη μετά από την ένεση στην κοιλία σε σύγκριση με τις άλλες περιοχές. Η μέγιστη συγκέντρωση επιτυγχάνεται μετά από έναν μέσο όρο 10 έως 14 ωρών και τα επίπεδα μέσου τελικού χρόνου ημιζωής σε περίπου 22 έως 41 ώρες.

Η μέση βιοδιαθεσιμότητα της εποετίνης θήτα μετά από την υποδόρια χορήγηση είναι περίπου 31% σε σύγκριση με την ενδοφλέβια χορήγηση.

Στους ασθενείς προ-αιμοδιύλισης με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια μετά από υποδόρια ένεση 40 IU/ kg βάρους σώματος, η παρατεταμένη απορρόφηση οδηγεί σε ένα υψίπεδο συγκέντρωσης, με το οποίο η μέγιστη συγκέντρωση επιτυγχάνεται μετά από έναν μέσο όρο περίπου 14 ωρών. Η τελική ημιζωή είναι υψηλότερη απ' ό,τι μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση, με μέσο όρο 25 ωρών μετά από την εφάπαξ χορήγηση της δόσης και 34 ωρών στη σταθερή κατάσταση μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση της δόσης τρεις φορές εβδομαδιαία, χωρίς να οδηγήσει σε συσσώρευση της εποετίνης θήτα.

Σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν χημειοθεραπεία, μετά από επαναλαμβανόμενη υποδόρια χορήγηση 20.000 IU εποετίνης θήτα μία φορά την εβδομάδα, η τελική ημιζωή είναι 29 ώρες μετά από την πρώτη δόση και 28 ώρες στη σταθερή κατάσταση. Δεν παρατηρείται συσσώρευση της εποετίνης θήτα.

Ενδοφλέβια χορήγηση

Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση, η ημιζωή αποβολής της εποετίνης θήτα είναι 6 ώρες μετά από την εφάπαξ χορήγηση της δόσης και 4 ώρες στη σταθερή κατάσταση μετά από επαναλαμβανόμενη ενδοφλέβια χορήγηση εποετίνης θήτα σε 40 IU/kg βάρους σώματος, τρεις φορές την εβδομάδα. Δεν παρατηρείται συσσώρευση της εποετίνης θήτα. Μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση, ο όγκος κατανομής προσεγγίζει να συμπληρώσει συνολικά τον όγκο αίματος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα με την εποετίνη θήτα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας και τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων.

Τα μη κλινικά δεδομένα με άλλες εποετίνες δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες γονοτοξικότητας και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα.

Σε μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα που έχουν διεξαχθεί με άλλες εποετίνες, τα αποτελέσματα ερμηνεύονται ως δευτερεύοντα: μειωμένο μητρικό βάρος σώματος παρατηρήθηκε σε δόσεις αρκετά υψηλότερες από τη συνιστώμενη ανθρώπινη δόση.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Διένυδρο δισόξινο φωσφορικό νάτριο
Χλωριούχο νάτριο
Πολυσορβικό 20
Τρομεταμόλη
Υδροχλωρικό οξύ (6 M) (για ρύθμιση του pH)
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Eporatio 1.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
2 χρόνια

Eporatio 2.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
2 χρόνια

Eporatio 3.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
2 χρόνια

Eporatio 4.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
2 χρόνια

Eporatio 5.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
30 μήνες

Eporatio 10.000 IU/1 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
30 μήνες

Eporatio 20.000 IU/1 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
30 μήνες

Eporatio 30.000 IU/1 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
30 μήνες

Με σκοπό την κατ' οίκον χρήση, ο ασθενής μπορεί να απομακρύνει το προϊόν από το ψυγείο και να το αποθηκεύσει σε θερμοκρασία όχι πάνω από 25 °C για μια μεμονωμένη περίοδο μέχρι 7 ημέρες, χωρίς να υπερβαίνεται η ημερομηνία λήξης. Όταν απομακρυνθεί από το ψυγείο, το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εντός αυτής της περιόδου ή να απορριφθεί.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

1 ml ενέσιμο διάλυμα σε μία προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I), με τελικό πώμα (ελαστικό βρωμοβουτύλιο), ένα πώμα εισχώρησης εμβόλου (ελαστικό χλωροβουτυλίου με τεφλόν) και μία βελόνη σύριγγας (ανοξειδωτο ατσάλι) ή μία βελόνη σύριγγας (ανοξειδωτο ατσάλι) με ασπίδα ασφαλείας (βελόνη ασφαλείας) ή μία βελόνη σύριγγας (ανοξειδωτο ατσάλι) με συσκευή ασφαλείας.

Μεγέθη συσκευασίας με 1, 4 και 6 προγεμισμένες σύριγγες· 1, 4 και 6 προγεμισμένες σύριγγες με βελόνη ασφαλείας ή 1, 4 και 6 προγεμισμένες σύριγγες με συσκευή ασφαλείας.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Eporatio 20.000 IU/1 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

1 ml ενέσιμο διάλυμα σε μία προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I), με τελικό πώμα (ελαστικό βρωμοβουτύλιο), ένα πώμα εισχώρησης εμβόλου (ελαστικό χλωροβουτυλίου με τεφλόν) και μία βελόνη σύριγγας (ανοξειδωτο ατσάλι) ή μία βελόνη σύριγγας (ανοξειδωτο ατσάλι) με ασπίδα ασφαλείας (βελόνη ασφαλείας) ή μία βελόνη σύριγγας (ανοξειδωτο ατσάλι) με συσκευή ασφαλείας.

Μεγέθη συσκευασίας με 1, 4 και 6 προγεμισμένες σύριγγες· 1, 4 και 6 προγεμισμένες σύριγγες με βελόνη ασφαλείας ή 1, 4 και 6 προγεμισμένες σύριγγες με συσκευή ασφαλείας.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Eporatio 30.000 IU/1 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

1 ml ενέσιμο διάλυμα σε μία προγεμισμένη σύριγγα (γυαλί τύπου I), με τελικό πώμα (ελαστικό βρωμοβουτύλιο), ένα πώμα εισχώρησης εμβόλου (ελαστικό χλωροβουτυλίου με τεφλόν) και μία βελόνη σύριγγας (ανοξειδωτο ατσάλι) ή μία βελόνη σύριγγας (ανοξειδωτο ατσάλι) με ασπίδα ασφαλείας (βελόνη ασφαλείας) ή μία βελόνη σύριγγας (ανοξειδωτο ατσάλι) με συσκευή ασφαλείας.

Μεγέθη συσκευασίας με 1, 4 και 6 προγεμισμένες σύριγγες· 1, 4 και 6 προγεμισμένες σύριγγες με βελόνη ασφαλείας ή 1, 4 και 6 προγεμισμένες σύριγγες με συσκευή ασφαλείας.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το διάλυμα θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά πριν από τη χρήση. Θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή, άχρωμα διαλύματα χωρίς σωματίδια. Το ενέσιμο διάλυμα δεν πρέπει να ανακινείται. Θα πρέπει να αναμένεται να έρθει σε κατάλληλη θερμοκρασία (15 °C - 25 °C) προς ένεση.

Για οδηγίες σχετικά με το πώς να ενέσετε το φαρμακευτικό προϊόν, βλ. φύλλο οδηγιών χρήσης.

Οι προγεμισμένες σύριγγες προορίζονται για μία μόνο χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Straße 3
89079 Ulm
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eporatio 1.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

EU/1/09/573/001
EU/1/09/573/002
EU/1/09/573/029

Eporatio 2.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

EU/1/09/573/003
EU/1/09/573/004
EU/1/09/573/030

Eporatio 3.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

EU/1/09/573/005
EU/1/09/573/006
EU/1/09/573/031

Eporatio 4.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

EU/1/09/573/007
EU/1/09/573/008
EU/1/09/573/032

Eporatio 5.000 IU/0,5 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

EU/1/09/573/009
EU/1/09/573/010
EU/1/09/573/033

Eporatio 10.000 IU/1 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

EU/1/09/573/011
EU/1/09/573/012
EU/1/09/573/013
EU/1/09/573/014
EU/1/09/573/015
EU/1/09/573/016
EU/1/09/573/034
EU/1/09/573/035
EU/1/09/573/036

Eporatio 20.000 IU/1 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

EU/1/09/573/017
EU/1/09/573/018
EU/1/09/573/019
EU/1/09/573/020
EU/1/09/573/021
EU/1/09/573/022
EU/1/09/573/037
EU/1/09/573/038
EU/1/09/573/039

Eporatio 30.000 IU/1 ml ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

EU/1/09/573/023
EU/1/09/573/024
EU/1/09/573/025
EU/1/09/573/026
EU/1/09/573/027
EU/1/09/573/028
EU/1/09/573/040
EU/1/09/573/041
EU/1/09/573/042

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 29/10/2009

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 11/09/2014

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

06/2023

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu/>.

Τρόπος Διάθεσης: Περιορισμένη ιατρική συνταγή. Η διάγνωση και/ή η έναρξη της θεραπείας γίνεται σε νοσοκομείο και μπορεί να συνεχίζεται και εκτός νοσοκομείου υπό την παρακολούθηση ειδικού ιατρού.

Τιμές πώλησης

EPORATIO INJ.SO.PFS 10000IU/1ML BTx6 PF.SYRx1,0ML (με βελόνα ασφαλείας)

Τιμή παραγωγού: 254,97 €, Χονδρική τιμή: 258,79 €, Λιανική τιμή: 307,23 €

EPORATIO INJ.SO.PFS 2000IU/0,5ML BTx6PF.SYRx0,5ML (με βελόνα ασφαλείας)

Τιμή παραγωγού: 49,70 €, Χονδρική τιμή: 52,14 €, Λιανική τιμή: 66,32 €

EPORATIO INJ.SO.PFS 30000IU/1ML BTx 4 PF.SYRx 1,0ML (με βελόνα ασφαλείας)

Τιμή παραγωγού: 577,53 €, Χονδρική τιμή: 586,20 €, Λιανική τιμή: 671,09 €

EPORATIO INJ.SO.PFS 3000IU/0,5ML BTx6PF.SYRx0,5ML (με βελόνα ασφαλείας)

Τιμή παραγωγού: 77,56 €, Χονδρική τιμή: 81,36 €, Λιανική τιμή: 103,49 €

EPORATIO INJ.SO.PFS 4000IU/0,5ML BTx6PF.SYRx0,5ML (με βελόνα ασφαλείας)

Τιμή παραγωγού: 93,42 €, Χονδρική τιμή: 98,00 €, Λιανική τιμή: 124,66 €

EPORATIO INJ.SO.PFS 5000IU/0,5ML BTx6PF.SYRx0,5ML (με βελόνα ασφαλείας)

Τιμή παραγωγού: 124,27 €, Χονδρική τιμή: 130,36 €, Λιανική τιμή: 160,29 €

Σε περίπτωση έκδοσης νέου Δελτίου Τιμών Φαρμάκων, ισχύουν οι νεότερες τιμές.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ"