SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EPREX 1.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
EPREX 2.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
EPREX 3.000 IE/0,3 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
EPREX 4.000 IE/0,4 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
EPREX 5.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
EPREX 6.000 IE/0,6 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
EPREX 8.000 IE/0,8 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
EPREX 10.000 IE/1,0 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
EPREX 20.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
EPREX 30.000 IE/0,75 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
EPREX 40.000 IE/1,0 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

EPREX 1.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Epoëtine alfa 2.000 IE/ml (16,8 microgram per ml), geproduceerd door recombinant-DNA technologie in ovariumcellen van de Chinese hamster.

Een voorgevulde spuit van 0,5 ml bevat 1.000 IE (8,4 microgram) epoëtine alfa

EPREX 2.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Epoëtine alfa 4.000 IE/ml (33,6 microgram per ml), geproduceerd door recombinant-DNA technologie in ovariumcellen van de Chinese hamster.

Een voorgevulde spuit van 0,5 ml bevat 2.000 IE (16,8 microgram) epoëtine alfa

EPREX 3.000 IE/0,3 ml; 4.000 IE/0,4 ml; 5.000 IE/0,5 ml; 6.000 IE/0,6 ml; 8.000 IE/0,8 ml; 10.000 IE/1,0 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Epoëtine alfa 10.000 IE/ml (84,0 microgram per ml), geproduceerd door recombinant-DNA technologie in ovariumcellen van de Chinese hamster.

Een voorgevulde spuit van 0,3 ml bevat 3.000 IE (25,2 microgram) epoëtine alfa
Een voorgevulde spuit van 0,4 ml bevat 4.000 IE (33,6 microgram) epoëtine alfa
Een voorgevulde spuit van 0,5 ml bevat 5.000 IE (42,0 microgram) epoëtine alfa
Een voorgevulde spuit van 0,6 ml bevat 6.000 IE (50,4 microgram) epoëtine alfa
Een voorgevulde spuit van 0,8 ml bevat 8.000 IE (67,2 microgram) epoëtine alfa
Een voorgevulde spuit van 1,0 ml bevat 10.000 IE (84,0 microgram) epoëtine alfa

EPREX 20.000 IE/0,5 ml; 30.000 IE/0,75 ml; 40.000 IE/1,0 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Epoëtine alfa 40.000 IE/ml (336,0 microgram per ml), geproduceerd door recombinant-DNA technologie in ovariumcellen van de Chinese hamster.

Een voorgevulde spuit van 0,5 ml bevat 20.000 IE (168,0 microgram) epoëtine alfa
Een voorgevulde spuit van 0,75 ml bevat 30.000 IE (252,0 microgram) epoëtine alfa
Een voorgevulde spuit van 1,0 ml bevat 40.000 IE (336,0 microgram) epoëtine alfa

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.
Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

EPREX is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische anemie geassocieerd met chronisch nierfalen:
- bij volwassenen en pediatrische patiënten van 1 tot 18 jaar die hemodialyse ondergaan en bij volwassen patiënten die peritoneale dialyse ondergaan.
- bij volwassenen met nierinsufficiëntie die nog geen dialyse ondergaan, voor de behandeling van ernstige anemie van renale oorsprong, vergezeld van klinische symptomen.

EPREX is geïndiceerd bij volwassenen die chemotherapie krijgen voor solide tumoren, kwaadaardig lymfoom of multipel myeloom, en met risico op transfusie vastgesteld op basis van de algemene toestand van de patiënt (bv. cardiovasculaire toestand of reeds bestaande anemie bij het begin van de chemotherapie) voor de behandeling van anemie en vermindering van transfusiebehoeftes.

EPREX is geïndiceerd bij volwassenen in een predonatieprogramma om de opbrengst van autoloog bloed te verhogen. De behandeling dient enkel te worden gegeven aan patiënten met matige anemie (hemoglobineconcentratie tussen 10 en 13 g/dl [6,2 tot 8,1 mmol/l], geen ijzerdeficiëntie) als procedures om bloed te sparen niet beschikbaar of onvoldoende zijn als de geplande majeure electieve heelkundige ingreep een groot volume aan bloed vraagt (4 of meer eenheden bloed bij vrouwen of 5 of meer eenheden bij mannen).

EPREX is geïndiceerd bij volwassenen zonder ijzerdeficiëntie voorafgaand aan een majeure electieve orthopedische heelkundige ingreep, waarbij verwacht wordt dat er een groot risico bestaat voor transfusie-complicaties, om blootstelling aan allogene bloedtransfusies te beperken. Het gebruik moet beperkt worden tot patiënten met matige anemie (bv. met hemoglobineconcentratie tussen 10 en 13 g/dl) waarvoor geen autoloog bloeddonatieprogramma beschikbaar is en waarbij een matig bloedverlies wordt verwacht (900 tot 1800 ml).

Eprex is geïndiceerd voor de behandeling van symptomatische anemie (hemoglobineconcentratie ≤10 g/dl) bij volwassenen met laag- of intermediair-1-risico primaire myelodysplastische syndromen (MDS) die een laag serumgehalte van erytropoëtine (<200 milli-eenheden per ml) hebben.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Voordat behandeling met epoëtine alfa wordt gestart, alsook wanneer wordt beslist om de dosis te verhogen, dienen alle andere oorzaken van anemie (ijzer-, foliumzuur- of vitamine B_{12}-deficiëntie, aluminiumintoxicatie, infectie of inflammatie, bloedverlies, hemolyse en beenmergfibrose van gelijk welke oorsprong) geëvalueerd en behandeld te worden. Om een optimale respons op epoëtine alfa te verzekeren, dient een adequate ijzervoorraad aanwezig te zijn en dient zo nodig een ijzersupplement te worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen patiënten met chronisch nierfalen

Symptomen van anemie en sequelae kunnen variëren met de leeftijd, het geslacht en de co-morbide medische aandoeningen; een arts moet de individuele klinische evolutie en toestand van de patiënt evalueren.

De aanbevolen gewenste hemoglobineconcentratie ligt tussen 10 g/dl en 12 g/dl (6,2 tot 7,5 mmol/l). EPREX moet toegediend worden om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot niet meer dan

12 g/dl (7,5 mmol/l). Een stijging in hemoglobine van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) over een periode van vier weken moet vermeden worden. Als dit zich voordoet, moet een geschikte dosisaanpassing uitgevoerd worden zoals voorzien.

Vanwege de variabiliteit tussen patiënten kunnen individuele hemoglobinewaarden soms boven en onder het gewenste hemoglobine concentratiebereik waargenomen worden bij een patiënt. De variabiliteit in hemoglobinewaarden moet aangepakt worden met juist dosisbeheer, rekening houdend met het hemoglobine concentratiebereik van 10 g/dl (6,2 mmol/l) tot 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Een aanhoudende hemoglobineconcentratie van meer dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) moet vermeden worden. Als de hemoglobineconcentratie met meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) per maand stijgt, of als de hemoglobineconcentratie aanhoudend hoger ligt dan 12 g/dl (7,5 mmol/l), moet de EPREX dosis met 25% verminderd worden. Als de hemoglobineconcentratie tot boven 13 g/dl (8,1 mmol/l) stijgt, moet de behandeling gestopt worden tot de hemoglobineconcentratie onder 12 g/dl (7,5 mmol/l) gedaald is, waarna de behandeling met EPREX moet hervat worden met een dosis die 25% lager is dan de voorgaande.

De patiënten moeten nauwlettend gevolgd worden om zeker te stellen dat de laagste goedgekeurde doeltreffende dosis van EPREX wordt gebruikt om een adequate controle van de anemie en van de symptomen van de anemie te verkrijgen waarbij de hemoglobineconcentratie onder of op 12 g/dl (7,5 mmol/l) wordt gehouden.
Men dient voorzichtig te zijn met verhogingen van de doses van erytropoësestimulerende geneesmiddelen (*erythropoiesis-stimulating agent* [ESA]) bij patiënten met chronisch nierfalen. Bij patiënten met een slechte hemoglobinerespons op ESA, dient rekening te worden gehouden met andere mogelijke verklaringen voor de slechte respons (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

De behandeling met EPREX verloopt in 2 fasen – de correctiefase en de onderhoudsfase.

Volwassen hemodialysepatiënten

Bij hemodialysepatiënten bij wie de intraveneuze toedieningsweg vlot beschikbaar is, verdient de intraveneuze toedieningsweg de voorkeur.

Correctiefase

De startdosis bedraagt 50 IE/kg, 3 maal per week.

Indien nodig, verhoog of verlaag de dosis met 25 IE/kg (3 maal per week) tot de gewenste hemoglobineconcentratie tussen 10 g/dl en 12 g/dl (6,2 tot 7,5 mmol/l) is bereikt (dit dient te gebeuren met intervallen van ten minste 4 weken).

Onderhoudsfase

De aanbevolen totale dosis per week ligt tussen 75 IE/kg en 300 IE/kg.

Een geschikte aanpassing van de dosis is nodig om de hemoglobinewaarden binnen het gewenste concentratieberiek van 10 g/dl tot 12 g/dl (6,2 tot 7,5 mmol/l) te houden.

Patiënten met een zeer lage initiële hemoglobineconcentratie (< 6 g/dl of < 3,75 mmol/l) kunnen hogere onderhoudsdoses nodig hebben dan patiënten met een minder ernstige initiële anemie (> 8 g/dl of > 5 mmol/l).

Volwassen patiënten met nierinsufficiëntie die nog geen dialyse ondergaan

Waar de intraveneuze toedieningsweg niet vlot beschikbaar is, mag EPREX subcutaan toegediend worden.

Correctiefase

De startdosis bedraagt 50 IE/kg, 3 maal per week, zo nodig gevolgd door een verhoging van de dosis met 25 IE/kg (3 maal per week) tot het beoogde doel is bereikt (dit dient te gebeuren met intervallen van ten minste 4 weken).

Onderhoudsfase

Tijdens de onderhoudsfase kan EPREX ofwel 3 maal per week worden toegediend en in geval van subcutane toediening, eenmaal per week of eenmaal per 2 weken.

De juiste aanpassingen in de dosis en doseringsintervallen moeten worden gedaan om de hemoglobinewaarden op het gewenste niveau te houden: hemoglobine tussen 10 g/dl en 12 g/dl (6,2 tot 7,5 mmol/l). Bij verlengde doseringsintervallen kan een verhoging van de dosis nodig zijn.

De maximale dosis mag niet hoger zijn dan 150 IE/kg, 3 maal per week, 240 IE/kg (tot maximaal 20.000 IE) eenmaal per week, of 480 IE/kg (tot maximaal 40.000 IE) eenmaal per 2 weken.

Volwassen patiënten behandeld met peritoneale dialyse

Waar de intraveneuze toedieningsweg niet vlot beschikbaar is, mag EPREX subcutaan toegediend worden.

Correctiefase

De startdosis bedraagt 50 IE/kg, 2 maal per week.

Onderhoudsfase

De aanbevolen onderhoudsdosis bedraagt tussen 25 IE/kg en 50 IE/kg, 2 maal per week in 2 gelijke injecties.

De juiste dosisaanpassingen moeten worden gedaan om de hemoglobinewaarden op het gewenste niveau van 10 g/dl tot12 g/dl (6,2 tot 7,5 mmol/l) te houden.

Behandeling van volwassen patiënten met anemie geïnduceerd door chemotherapie

Symptomen van anemie en sequelae kunnen variëren met de leeftijd, het geslacht, en de algemene belasting van de aandoening; een arts moet de individuele klinische evolutie en de toestand van de patiënt evalueren.

EPREX moet subcutaan toegediend worden aan patiënten met anemie (bv. hemoglobineconcentratie ≤10 g/dl (6,2 mmol/l)).

De initiële dosis bedraagt 150 IE/kg subcutaan, 3 maal per week.

Een andere mogelijkheid is het toedienen van EPREX in een initiële dosis van 450 IE/kg subcutaan, eenmaal per week.

De juiste dosisaanpassingen moeten worden gedaan om de hemoglobineconcentraties binnen het gewenste concentratiebereik van 10 g/dl tot 12 g/dl (6,2 tot 7,5 mmol/l) te houden.

Vanwege de variabiliteit tussen patiënten kunnen individuele hemoglobineconcentraties soms boven en onder het gewenste hemoglobine concentratiebereik waargenomen worden. De variabiliteit in hemoglobine moet aangepakt worden met juist dosisbeheer, rekening houdend met het gewenste hemoglobine concentratiebereik van 10 g/dl (6,2 mmol/l) tot 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een aanhoudende hemoglobineconcentratie van meer dan 12 g/dl (7,5 mmol/l), moet vermeden worden; richtlijnen voor een geschikte dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentraties tot boven 12 g/dl (7,5 mmol/l) stijgen, worden hieronder beschreven.

Als de hemoglobineconcentratie na 4 weken behandeling met ten minste 1 g/dl (0,62 mmol/l) is gestegen of als het aantal reticulocyten met ten minste 40.000 cellen/µl boven de initiële waarde is gestegen, dan moet de dosis op 150 IE/kg, 3 maal per week of 450 IE/kg, eenmaal per week, gehandhaafd blijven.

Als de stijging van de hemoglobineconcentratie minder is dan 1 g/dl (0,62 mmol/l) en de stijging van het aantal reticulocyten minder dan 40.000 cellen/µl boven de initiële waarde, dan moet de dosis verhoogd worden tot 300 IE/kg, 3 maal per week. Als na nogmaals 4 weken behandeling met 300 IE/kg, 3 maal per week, de hemoglobineconcentratie met ten minste 1 g/dl (0,62 mmol/l) gestegen is of als het aantal reticulocyten met ten minste 40.000 cellen/µl gestegen is, dan moet de dosis op 300 IE/kg, 3 maal per week, gehandhaafd blijven.

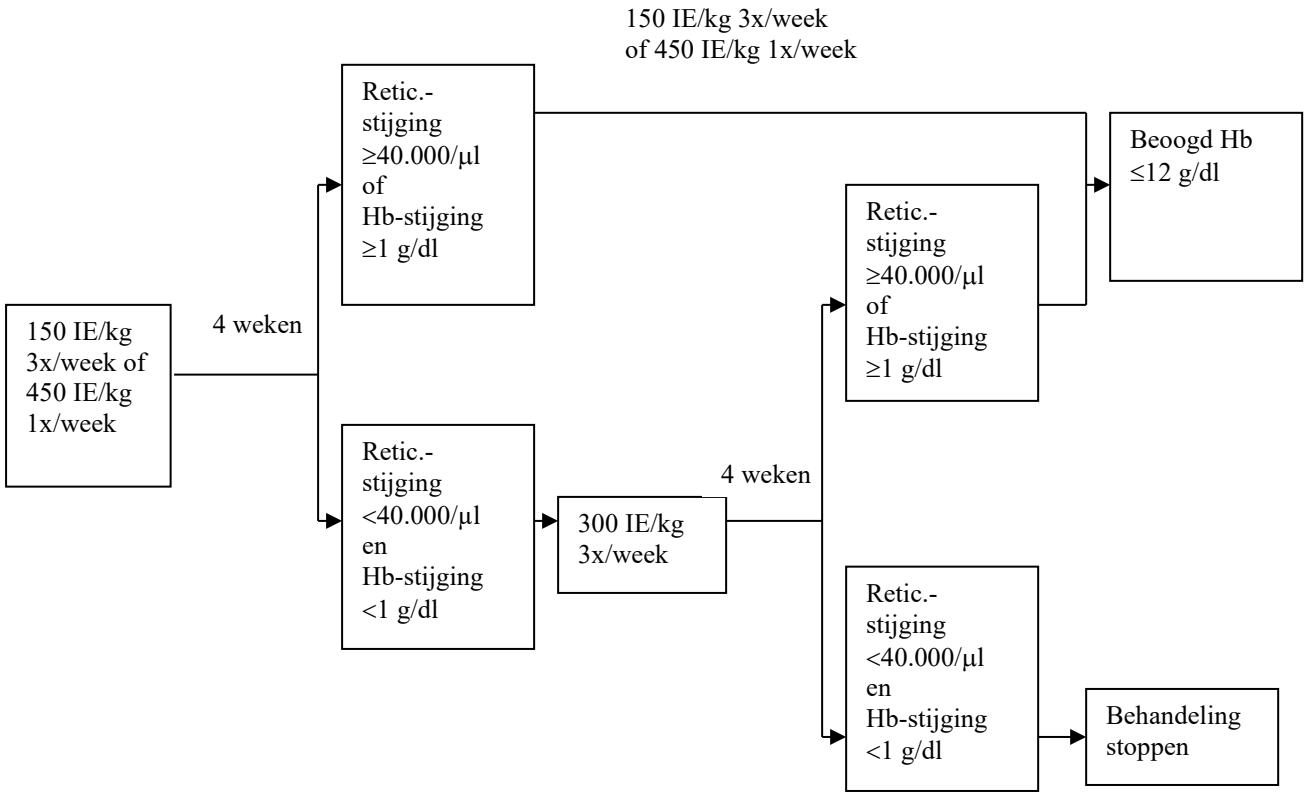
Als de hemoglobineconcentratie met minder dan 1 g/dl (0,62 mmol/l) gestegen is en het aantal reticulocyten met minder dan 40.000 cellen/µl boven de initiële waarde gestegen is, dan is een respons onwaarschijnlijk en moet de behandeling gestopt worden.

Dosisaanpassing om de hemoglobineconcentraties tussen 10 g/dl en 12 g/dl te houden

Als de hemoglobineconcentratie met meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) stijgt per maand, of als het hemoglobine concentratieniveau meer dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) bedraagt, verlaag dan de EPREX dosis met ongeveer 25 tot 50%.

Als het hemoglobine concentratieniveau meer dan 13 g/dl (8,1 mmol/l) bedraagt, stop dan met de behandeling tot deze minder dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) bedraagt en hervat de EPREX behandeling met een dosis die 25% lager ligt dan de voorgaande dosis.

Het aanbevolen doseringsschema wordt samengevat in onderstaand diagram:



De patiënten moeten nauwlettend gevolgd worden om zeker te stellen dat de laagst goedgekeurde dosis van het erytropoësestimulerende geneesmiddel (ESA) wordt gebruikt om een adequate controle van de symptomen van de anemie te verkrijgen.

De behandeling met EPREX moet voortgezet worden tot één maand na het beëindigen van de chemotherapie.

Behandeling van volwassen patiënten in een autoloog predonatieprogramma vóór een heelkundige ingreep

Matig anemische patiënten (hematocriet 33 tot 39 %) van wie een predonatie van tenminste 4 eenheden bloed vereist is, dienen behandeld te worden met EPREX in een dosis van 600 IE/kg intraveneus, 2 maal per week gedurende 3 weken vóór de chirurgische ingreep. EPREX moet worden toegediend na beëindiging van de bloeddonatie procedure.

Behandeling van volwassen patiënten bij wie een majeure electieve orthopedische heelkundige ingreep is gepland

De aanbevolen dosering van EPREX bedraagt 600 IE/kg per week, subcutaan toegediend gedurende de 3 weken die aan de ingreep voorafgaan (dag -21, -14 en -7) en op de dag van de ingreep.

Als de preoperatieve voorbereidingsperiode om medische redenen moet worden ingekort tot minder dan 3 weken, moet gedurende de 10 opeenvolgende dagen vóór de ingreep dagelijks 300 IE/kg EPREX subcutaan worden toegediend, evenals op de dag van de ingreep en tijdens de 4 dagen onmiddellijk erna.

Als de hemoglobineconcentratie 15 g/dl of meer bedraagt tijdens de pre-operatieve periode, moet de toediening van EPREX stopgezet worden en mogen geen bijkomende doses meer worden toegediend.

Behandeling van volwassen patiënten met laag- of intermediair-1-risico MDS

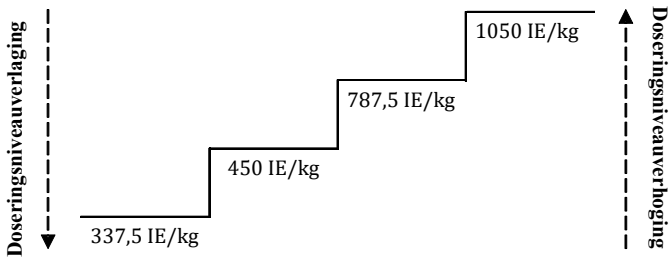
EPREX dient te worden toegediend aan patiënten met symptomatische anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤10 g/dl (6,2 mmol/l)).

De aanbevolen initiële dosis is EPREX 450 IE/kg (de maximale totale dosis is 40.000 IE) eenmaal per week subcutaan toegediend, met minimaal 5 dagen tussen opeenvolgende doses.

Gepaste dosisaanpassingen dienen worden doorgevoerd opdat de hemoglobineconcentraties binnen het streefbereik van 10 g/dl tot 12 g/dl (6,2 tot 7,5 mmol/l) blijven. Het wordt aanbevolen de initiële erytroïde respons 8 tot 12 weken na de start van de behandeling te beoordelen. De dosis dient met één doseringsniveau tegelijk te worden verhoogd of verlaagd (zie het schema hieronder). Een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden.

<u>*Dosisverhoging:*</u> De dosis dient niet te worden verhoogd tot boven de maximale dosis van 1.050 IE/kg (totale dosis 80.000 IE) per week. Als de patiënt een verminderde respons heeft of als de hemoglobineconcentratie met ≥1 g/dl daalt na een dosisverlaging, dient de dosis met één doseringsniveau te worden verhoogd. Er moeten minimaal 4 weken zitten tussen twee opeenvolgende dosisverhogingen.

<u>*Tijdelijk stopzetten van de dosis en dosisverlaging:*</u> Epoëtine-alfa dient niet meer te worden gegeven wanneer de hemoglobineconcentratie tot boven 12 g/dl (7,5 mmol/l) stijgt. Zodra de hemoglobineconcentratie <11 g/dl is, kan de toediening op basis van het oordeel van de arts worden hervat op hetzelfde doseringsniveau of op één doseringsniveau lager. Bij een snelle stijging van het hemoglobinegehalte (>2 g/dl in 4 weken), dient verlaging van de dosis met één doseringsniveau te worden overwogen.



De symptomen en nawerkingen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en comorbide medische aandoeningen. Een beoordeling van het klinische verloop en de toestand van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Pediatrische patiënten

Behandeling van symptomatische anemie bij hemodialysepatiënten met chronisch nierfalen

Symptomen van anemie en sequelae kunnen variëren met de leeftijd, het geslacht en de co-morbide medische aandoeningen; een arts moet de individuele klinische evolutie en toestand van de patiënt evalueren.

Bij pediatrische patiënten ligt het aanbevolen hemoglobine concentratiebereik tussen 9,5 g/dl en 11 g/dl (5,9 tot 6,8 mmol/l). EPREX moet toegediend worden om de hemoglobine te verhogen tot maximaal 11 g/dl (6,8 mmol/l). Een stijging in hemoglobine van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) over een periode van vier weken moet vermeden worden. Als dit zich voordoet, moet een geschikte dosisaanpassing uitgevoerd worden zoals voorzien.

De patiënten moeten nauwlettend gevolgd worden om zeker te stellen dat de laagst goedgekeurde dosis van EPREX wordt gebruikt om een adequate controle van de anemie en van de symptomen van anemie te verkrijgen.

De behandeling met EPREX verloopt in 2 fasen – de correctiefase en de onderhoudsfase.

Bij pediatrische hemodialysepatiënten bij wie de intraveneuze toedieningsweg vlot beschikbaar is, verdient de intraveneuze toedieningsweg de voorkeur.

Correctiefase

De startdosis bedraagt 50 IE/kg, intraveneus, 3 maal per week.

Indien nodig, verhoog of verlaag de dosis met 25 IE/kg (3 maal per week) tot de gewenste hemoglobineconcentratie tussen 9,5 g/dl en 11 g/dl (5,9 tot 6,8 mmol/l) is bereikt (dit dient te gebeuren met intervallen van ten minste vier weken).

Onderhoudsfase

Een geschikte aanpassing van de dosis is noodzakelijk om de hemoglobineconcentraties binnen het gewenste concentratiebereik van 9,5 tot 11 g/dl (5,9 tot 6,8 mmol/l) te houden.

Bij kinderen met een lichaamsgewicht van minder dan 30 kg is doorgaans een hogere onderhoudsdosis nodig dan bij kinderen van meer dan 30 kg en volwassenen.

Pediatrische patiënten met een zeer laag initieel hemoglobine (<6,8 g/dl of <4,25 mmol/l) kunnen een hogere onderhoudsdosis nodig hebben dan patiënten met een hoger initieel hemoglobine (>6,8 g/dl of >4,25 mmol/l).

Anemie bij patiënten met chronisch nierfalen voordat dialyse is ingesteld of op peritoneale dialyse

De veiligheid en werkzaamheid van EPREX zijn niet vastgesteld bij patiënten met chronisch nierfalen met anemie voordat dialyse is ingesteld of op peritoneale dialyse. De momenteel beschikbare gegevens voor het subcutaan gebruik van EPREX bij deze populaties worden beschreven in rubriek 5.1, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Behandeling van pediatrische patiënten met anemie geïnduceerd door chemotherapie

De veiligheid en werkzaamheid van EPREX bij pediatrische patiënten die chemotherapie ondergaan zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

Behandeling van pediatrische patiënten in een autoloog predonatieprogramma vóór een heelkundige ingreep

De veiligheid en werkzaamheid van EPREX bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Behandeling van pediatrische patiënten bij wie een majeure electieve orthopedische heelkundige ingreep is gepland

De veiligheid en werkzaamheid van EPREX bij pediatrische patiënten zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel
Vóór het gebruik moet u de EPREX spuit laten staan om op kamertemperatuur te komen. Dat duurt doorgaans tussen de 15 en 30 minuten.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen patiënten met chronisch nierfalen

Bij patiënten met chronisch nierfalen bij wie de intraveneuze toedieningsweg vlot beschikbaar is (hemodialysepatiënten), verdient de toediening van EPREX via de intraveneuze weg de voorkeur.

Waar de intraveneuze toedieningsweg niet vlot beschikbaar is (patiënten die nog geen dialyse ondergaan en peritoneale dialysepatiënten), mag EPREX subcutaan toegediend worden.

Behandeling van volwassen patiënten met anemie geïnduceerd door chemotherapie

EPREX moet als subcutane injectie worden toegediend.

Behandeling van volwassen patiënten in een autoloog predonatieprogramma vóór een heelkundige ingreep

EPREX moet via de intraveneuze toedieningsweg worden toegediend.

Behandeling van volwassen patiënten bij wie een majeure electieve orthopedische heelkundige ingreep is gepland

EPREX moet als subcutane injectie worden toegediend.

Behandeling van volwassen patiënten met laag- of intermediair-1-risico MDS

Eprex dient als subcutane injectie te worden toegediend.

Behandeling van symptomatische anemie bij pediatrische hemodialysepatiënten met chronisch nierfalen

Bij pediatrische patiënten met chronisch nierfalen bij wie de intraveneuze toedieningsweg vlot beschikbaar is (hemodialysepatiënten), verdient de toediening van EPREX via de intraveneuze weg de voorkeur.

Intraveneuze toediening

Dien toe gedurende tenminste 1 à 5 minuten, afhankelijk van de totale dosis. Bij hemodialysepatiënten mag de bolusinjectie tijdens een dialysesessie worden gegeven via een geschikte veneuze poort in de dialyselijn. Als alternatief kan de injectie aan het einde van de dialysesessie worden gegeven via de slang van de fistelnaald, gevolgd door 10 ml isotone zoutoplossing om de slang te spoelen en om een adequate injectie van het produkt in de circulatie te verzekeren. Zie Dosering -***Volwassen hemodialysepatiënten***.

Een langzamere toediening verdient de voorkeur bij patiënten die met griepachtige symptomen reageren op de behandeling (zie rubriek 4.8).

Dien EPREX niet toe als intraveneus infuus of in combinatie met andere geneesmiddeloplossingen.

Subcutane toediening

Over het algemeen mag per injectieplaats een maximaal volume van 1 ml niet worden overschreden. In het geval dat een groter volume moet worden geïnjecteerd, moeten meerdere injectieplaatsen worden gebruikt.

De injecties moeten worden toegediend in de ledematen of in de voorste buikwand.

In die situaties waarin de arts vaststelt dat EPREX veilig en doeltreffend door een patiënt zelf of door een zorgverlener subcutaan kan worden toegediend, moeten instructies worden gegeven met betrekking tot de juiste dosering en toediening.

Zoals met alle injecteerbare producten, moet gecontroleerd worden dat er geen deeltjes in de oplossing aanwezig zijn en dat deze geen verkleuring vertoont.

Schaalverdeling
Het etiket van de spuit is voorzien van een genummerde schaalverdeling voor het toedienen van een gedeeltelijke dosis (zie rubriek 6.6). Het product is echter enkel voor éénmalig gebruik. Er mag slechts één dosis van EPREX uit iedere spuit worden gebruikt.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten die erytroblastopenie ontwikkelen na een behandeling met een erytropoëtine, mogen geen EPREX of een ander erytropoëtine toegediend krijgen (zie rubriek 4.4. *Erytroblastopenie*).

Hypertensie die niet onder controle is.

Alle contra-indicaties die verband houden met autologe bloeddonatieprogramma's moeten in acht worden genomen bij patiënten behandeld met EPREX.

Het gebruik van EPREX bij patiënten waarbij een majeure, electieve, orthopedische heelkundige ingreep is gepland en die niet deelnamen aan een autoloog bloeddonatieprogramma, is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige aandoening van de kransslagaders, de perifere arteriën, de arteria carotis of de bloedvaten van de hersenen. De behandeling is ook gecontra-indiceerd bij patiënten die recentelijk een myocardinfarct of een cerebrovasculair accident hebben doorgemaakt.

Operatiepatiënten die om welke reden dan ook geen adequate antitrombotische profylaxe kunnen krijgen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Traceerbaarheid

Om de traceerbaarheid van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemeen

Bij alle patiënten die met epoëtine alfa worden behandeld, dient de bloeddruk nauwgezet gevolgd en indien nodig behandeld te worden. In geval van een onbehandelde, onvoldoende behandelde of moeilijk te behandelen hypertensie moet een behandeling met epoëtine alfa met de nodige voorzichtigheid worden toegepast. Het instellen of verhogen van een antihypertensieve behandeling kan nodig zijn. Indien de bloeddruk niet kan worden gestabiliseerd, dient de behandeling met epoëtine alfa te worden stopgezet.

Hypertensieve crisis met encefalopathie en convulsies, die onmiddellijke aandacht van een arts en intensieve medische zorg vereist, is ook opgetreden tijdens de behandeling met epoëtine alfa bij patiënten met tot dan toe een normale of lage bloeddruk. Bijzondere aandacht moet uitgaan naar plotse, stekende, migraine-achtige hoofdpijnen als mogelijk waarschuwingssignaal (zie rubriek 4.8).

Een behandeling met epoëtine-alfa dient met de nodige voorzichtigheid te worden toegepast bij patiënten met epilepsie, met een voorgeschiedenis van convulsies of met medische aandoeningen die geassocieerd zijn met een predispositie voor epileptische activiteit zoals infecties van het centraal zenuwstelsel en hersenmetastasen.

Epoëtine alfa dient met de nodige voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met chronisch leverfalen. De veiligheid van epoëtine alfa is niet vastgesteld bij patiënten met leverdisfunctie.

Een verhoogde incidentie van trombotische vasculaire voorvallen (*thrombotic vascular events ;* TVEs*)* is waargenomen bij patiënten die ESAs toegediend krijgen (zie rubriek 4.8). Deze omvatten veneuze en arteriële trombosen en embolieën (waaronder sommige met fatale afloop), zoals diepe veneuze trombose, longembolie, retinale trombose en myocardinfarct. Bovendien zijn cerebrovasculaire accidenten (waaronder herseninfarct, hersenbloeding en voorbijgaande ischemische aanvallen) gemeld.

Het gemelde risico van deze TVEs moet zorgvuldig worden afgewogen tegen de voordelen van de behandeling met epoëtine alfa, voornamelijk bij patiënten met voorafbestaande risicofactoren voor TVE, waaronder zwaarlijvigheid, en een voorgeschiedenis van TVEs (bv. diepe veneuze trombose, longembolie en cerebrovasculair accident).

Bij alle patiënten moet het hemoglobinegehalte nauwlettend gevolgd worden wegens het mogelijk hogere risico op trombo-embolische voorvallen en fatale afloop wanneer patiënten behandeld worden bij hemoglobinewaarden boven het concentratiebereik voor de gebruiksindicatie.

Tijdens de behandeling met epoëtine alfa kan er een matige, dosisafhankelijke stijging van het aantal trombocyten voorkomen, binnen de normale waarden. Dit vermindert tijdens de verdere behandeling. Bovendien werd trombocytemie boven de normale waarden gemeld. Het verdient aanbeveling tijdens de eerste 8 weken van de behandeling het aantal bloedplaatjes regelmatig te controleren.

Voordat behandeling met epoëtine alfa wordt gestart, alsook wanneer wordt beslist om de dosis te verhogen, dienen alle andere oorzaken van anemie (ijzer-, foliumzuur- of vitamine B_{12}-deficiëntie, aluminiumintoxicatie, infectie of inflammatie, bloedverlies, hemolyse en beenmergfibrose van gelijk welke oorsprong) geëvalueerd en behandeld te worden. In de meeste gevallen gaat een stijging van het hematocriet gepaard met een daling van de ferritinewaarden in het serum. Om een optimale respons op epoëtine alfa te verzekeren, dient een adequate ijzervoorraad aanwezig te zijn en dient zo nodig een ijzersupplement te worden toegediend (zie rubriek 4 2). Voor de selectie van de beste

behandelingsoptie volgens de behoeften van de patiënt moeten de huidige behandelingsrichtlijnen voor ijzersuppletie, in combinatie met de doseringsinstructies die zijn goedgekeurd en beschreven in de Samenvatting van de Productkenmerken van het ijzerbevattend geneesmiddel, worden gevolgd:

- Voor patiënten met chronisch nierfalen wordt ijzersuppletie aanbevolen als de serum ferritinewaarden lager zijn dan 100 ng/ml.

- Voor kankerpatiënten wordt ijzersuppletie aanbevolen als de transferrineverzadiging lager is dan 20%.

- Patiënten in een autoloog predonatieprogramma dienen ijzersuppletie te krijgen gedurende verschillende weken vóór het begin van de autologe bloeddonatie, om hoge ijzervoorraden te bekomen voordat de behandeling met epoëtine alfa wordt gestart en gedurende de volledige behandeling met epoëtine alfa.

- Patiënten die een majeure electieve orthopedische heelkundige ingreep moeten ondergaan, dienen ijzersuppletie te krijgen gedurende de volledige behandeling met epoëtine alfa. Waar mogelijk dient de ijzersuppletie te worden geïnitieerd voor de start van de behandeling met epoëtine alfa om voldoende hoge ijzervoorraden op te bouwen.

Zeer zelden werd ontwikkeling of exacerbatie van porfyrie waargenomen bij patiënten behandeld met epoëtine alfa. Epoëtine alfa moet voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met porfyrie.

Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, gemeld in verband met epoëtinebehandeling. Er zijn ernstigere gevallen waargenomen met langwerkende epoëtinen.

Op het moment van voorschrijven dienen patiënten te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en nauwlettend te worden gecontroleerd op huidreacties. Als zich tekenen en symptomen voordoen die duiden op deze reacties, dient behandeling met EPREX onmiddellijk te worden stopgezet en dient een alternatieve behandeling overwogen te worden.

Als bij de patiënt een ernstige huidreactie zoals SJS of TEN is ontstaan als gevolg van het gebruik van EPREX, mag behandeling met EPREX nooit opnieuw worden gestart bij deze patiënt.

De naaldbeschermdop van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een afgeleide van latex), dat ernstige allergische reacties kan veroorzaken bij personen die gevoelig zijn voor latex.

Patiënten mogen alleen onder geschikte supervisie overgeschakeld worden van het ene erytropoësestimulerende geneesmiddel (ESA) naar een ander.

<u>Erytroblastopenie</u>

Antilichaam-gemedieerde erytroblastopenie is gemeld na maanden tot jaren behandeling met epoëtine alfa. Er zijn ook gevallen gemeld bij hepatitis C-patiënten, behandeld met interferon en ribavirine, wanneer tegelijkertijd ESAs werden gebruikt. Epoëtine alfa is niet goedgekeurd voor de behandeling van anemie geassocieerd met hepatitis C.

Bij patiënten met een plots verlies van werkzaamheid, die gedefinieerd wordt door een vermindering in hemoglobine (1 tot 2 g/dl per maand) met een verhoogde nood aan transfusies, dient een telling van de reticulocyten te gebeuren en dienen de typische oorzaken die deze non-respons kunnen verklaren te worden onderzocht (bv. ijzer-, foliumzuur- of vitamine B_{12}-deficiëntie, aluminiumintoxicatie, infectie of inflammatie, bloedverlies, hemolyse en beenmergfibrose van gelijk welke oorsprong).

In geval van een paradoxale afname van het hemoglobine en ontwikkeling van ernstige anemie, gepaard met een laag aantal reticulocyten, dient de behandeling met epoëtine alfa te worden beëindigd en een test te worden uitgevoerd op antilichamen tegen erytropoëtine.
Een beenmergonderzoek dient eveneens overwogen te worden voor de diagnose van

erytroblastopenie.

Geen enkele andere ESA-therapie mag gestart worden vanwege het risico op kruisreactie.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen en pediatrische patiënten met chronisch nierfalen

Bij patiënten met chronisch nierfalen die met epoëtine alfa worden behandeld, moeten de hemoglobineconcentraties regelmatig worden bepaald tot een stabiele concentratie wordt bereikt, alsook periodiek daarna.

Bij patiënten met chronisch nierfalen moet de snelheid van toename van de hemoglobineconcentratie ongeveer 1 g/dl (0,62 mmol/l) per maand zijn en mag niet hoger zijn dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) per maand om het gevaar van een toegenomen hypertensie te beperken.

Bij patiënten met chronisch nierfalen mogen de onderhoudswaarden voor hemoglobine niet hoger liggen dan de bovengrens van het hemoglobine concentratiebereik zoals aanbevolen in rubriek 4.2. In klinische studies werd een hoger risico op overlijden en ernstige cardiovasculaire voorvallen waargenomen wanneer ESAs werden toegediend om een hemoglobine concentratieniveau tot boven 12 g/dl (7,5 mmol/l) na te streven.

Gecontroleerde klinische studies hebben geen significant voordeel aangetoond dat toe te wijzen is aan de toediening van epoëtines wanneer de hemoglobineconcentratie tot boven het niveau gestegen is dat nodig is om de symptomen van anemie onder controle te houden en bloedtransfusie te vermijden.

Men dient voorzichtig te zijn met verhogingen van de doses van EPREX bij patiënten met chronisch nierfalen, aangezien hoge cumulatieve doses epoëtine gepaard kunnen gaan met een verhoogd risico op overlijden en ernstige cardiovasculaire en cerebrovasculaire voorvallen. Bij patiënten met een slechte hemoglobinerespons op epoëtines, dient rekening te worden gehouden met andere mogelijke verklaringen voor de slechte respons (zie rubrieken 4.2 en 5.1).

Patiënten met chronisch nierfalen die behandeld worden met epoëtine alfa via de subcutane toedieningsweg moeten regelmatig gecontroleerd worden op verlies van werkzaamheid, gedefinieerd als geen of een verminderde respons op epoëtine alfa behandeling bij patiënten die voordien wel een respons vertoonden op dergelijke behandeling. Dit wordt gekarakteriseerd door een aanhoudende vermindering in hemoglobine ondanks een verhoging van de dosering van epoëtine alfa (zie rubriek 4.8).

Het kan zijn dat bij enkele patiënten met verlengde doseringsintervallen van epoëtine alfa (langer dan een week) de hemoglobineconcentraties niet hoog genoeg blijven (zie rubriek 5.1). Bij hen kan het nodig zijn de dosis van epoëtine alfa te verhogen. De hemoglobineconcentraties dienen regelmatig te worden gecontroleerd.

Shunt-tromboses hebben zich voorgedaan bij hemodialysepatiënten, vooral bij patiënten met een neiging tot hypotensie of met complicaties van de arterioveneuze fistels (bv. stenosen, aneurysmata, enz.). Vroege shunt-revisie en trombose profylaxe, bijvoorbeeld door het toedienen van acetylsalicylzuur, wordt aanbevolen bij deze patiënten.

In geïsoleerde gevallen werd hyperkaliëmie waargenomen, hoewel de oorzakelijkheid niet vastgesteld werd. Bij patiënten met chronisch nierfalen moeten de serumelektrolyten gevolgd worden. Als een verhoogde of stijgende serumspiegel van kalium wordt vastgesteld, dan moet naast de aangewezen behandeling van de hyperkaliëmie overwogen worden om te stoppen met toediening van epoëtine alfa tot de serumkaliumspiegel gecorrigeerd is.

Bij behandeling met epoëtine alfa is tijdens de hemodialyse vaak een verhoging van de dosis heparine vereist als gevolg van een stijging van het hematocriet. Als de graad van heparinisatie niet optimaal is, is een occlusie van het dialysesysteem mogelijk.

Volgens de huidige beschikbare informatie wordt de achteruitgang van de nierfunctie bij volwassenen met nierinsufficiëntie die nog geen dialyse ondergaan niet versneld door een behandeling van anemie met epoëtine alfa.

Behandeling van patiënten met anemie geïnduceerd door chemotherapie

Bij kankerpatiënten die met epoëtine alfa worden behandeld, moeten de hemoglobineconcentraties regelmatig worden bepaald tot een stabiele concentratie wordt bereikt, alsook periodiek daarna.

Epoëtinen zijn groeifactoren die vooral de aanmaak van rode bloedcellen stimuleren. Erytropoëtinereceptoren komen mogelijk tot expressie op het oppervlak van diverse tumorcellen. Zoals met alle groeifactoren is er een bezorgdheid dat epoëtines de groei van tumoren zouden kunnen stimuleren.

De rol van ESAs in tumorprogressie of verminderde progressievrije overleving kan niet uitgesloten worden. In gecontroleerde klinische studies is het gebruik van epoëtine alfa en andere ESAs in verband gebracht met verminderde locoregionale tumorcontrole of verminderde algehele overleving:

- verminderde locoregionale controle bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker onder radiotherapie wanneer toegediend om een hemoglobine concentratieniveau hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) na te streven,
- verkorte algehele overleving en meer overlijdens toe te schrijven aan progressie van de ziekte na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie kregen en bij wie een hemoglobine concentratieniveau van 12 tot 14 g/dl (7,5 tot 8,7 mmol/l) werd nagestreefd,
- verhoogd risico op overlijden als een hemoglobine concentratieniveau van 12 g/dl (7,5 mmol/l) werd nagestreefd bij patiënten met een actieve maligne aandoening die noch chemotherapie noch radiotherapie kregen. ESAs zijn niet geïndiceerd voor gebruik bij deze patiëntenpopulatie.
- een geobserveerde 9% toename van het risico op progressie van de ziekte of overlijden in de epoëtine alfa plus *standard of care* (SOC) groep in een primaire analyse en een 15% toename van het risico welke niet statistisch uitgesloten kan worden in patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie kregen en bij wie een hemoglobinewaarde tussen 10 en 12 g/dl (6,2 tot 7,5 mmol/l) werd nagestreefd.

Met het oog op wat hierboven geschreven werd, moet bloedtransfusie in sommige klinische situaties de voorkeursbehandeling zijn voor de aanpak van anemie bij patiënten met kanker. De beslissing om een recombinante erytropoëtinebehandeling toe te dienen moet gebaseerd zijn op een afweging van de baten tegen de risico's met de medewerking van de individuele patiënt. Daarbij moet rekening gehouden worden met de specifieke klinische context. Factoren waarmee in deze evaluatie rekening gehouden moet worden, moeten het type tumor en het stadium omvatten; de graad van anemie; de levensverwachting; de omgeving waarin de patiënt behandeld wordt; en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1).

Bij kankerpatiënten die chemotherapie krijgen, moet een interval van 2 tot 3 weken in acht worden genomen tussen de toediening van een ESA en het verschijnen van de erytropoëtine-geïnduceerde rode bloedcellen bij het evalueren of een behandeling met epoëtine alfa aangewezen is (patiënten met risico op transfusie).

Operatiepatiënten in autologe predonatieprogramma's

Alle speciale waarschuwingen en voorzorgen in het kader van programma's van autologe bloeddonatie, vooral routinematige volumevervanging, dienen in acht te worden genomen.

Patiënten bij wie een majeure electieve orthopedische heelkundige ingreep is gepland

In de perioperatieve setting dienen altijd de goede praktijken voor bloedmanagement (*Good Blood Management Practices*) te worden toegepast.

Patiënten bij wie een majeure electieve orthopedische heelkundige ingreep is voorzien, moeten een adequate antitrombotische profylaxe krijgen omdat er bij heelkundepatiënten trombotische en vasculaire problemen kunnen voorkomen, vooral als er sprake is van een onderliggende cardiovasculaire ziekte. Bovendien moeten bijzondere voorzorgen worden getroffen bij patiënten die aanleg vertonen om een diepe veneuze trombose te ontwikkelen. Het kan bovendien niet worden uitgesloten dat de behandeling met epoëtine alfa bij patiënten met een initieel hemoglobinegehalte van hoger dan 13 g/dl gepaard kan gaan met een verhoogd risico van postoperatieve trombose/vasculaire voorvallen. Epoëtine alfa mag dan ook niet worden toegediend bij patiënten met een initiële hemoglobineconcentratie hoger dan 13 g/dl.

Hulpstoffen

Natrium
Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Polysorbaat 80
Dit middel bevat maximum 0,30 mg polysorbaat 80 (E 433) in elke spuit, overeenkomend met een concentratie van 0,30 mg/ml. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen gegevens die aantonen dat behandeling met epoëtine alfa een invloed heeft op het metabolisme van andere geneesmiddelen. Geneesmiddelen die de erytropoëse verminderen, kunnen de respons op epoëtine alfa verminderen.

Een mogelijke interactie kan zich voordoen met ciclosporine, omdat dit aan rode bloedcellen gebonden wordt. Als epoëtine alfa tegelijk met ciclosporine wordt gebruikt, moeten de bloedspiegels van ciclosporine gevolgd worden en moet de dosis van ciclosporine aangepast worden als het hematocriet stijgt.

Er zijn geen gegevens die aantonen dat er een interactie is tussen epoëtine alfa en G-CSF of GM-CSF met betrekking tot hematologische differentiatie of proliferatie van tumor biopsie specimen *in vitro*.

Bij vrouwelijke volwassen patiënten met gemetastaseerde borstkanker had subcutane toediening van 40.000 IE/ml epoëtine alfa tegelijk met 6 mg/kg trastuzumab geen effect op de farmacokinetiek van trastuzumab.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde studies tijdens de zwangerschap bij de mens uitgevoerd. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Bijgevolg mag epoëtine alfa enkel worden gebruikt tijdens de zwangerschap als het potentiële voordeel opweegt tegen het mogelijke risico voor de foetus. Het gebruik van epoëtine alfa wordt niet aanbevolen bij zwangere patiënten die deelnemen aan een autoloog predonatieprogramma vóór een heelkundige ingreep.

Borstvoeding

Het is niet bekend of exogeen epoëtine alfa wordt uitgescheiden in de menselijke moedermelk. Epoëtine alfa moet voorzichtig gebruikt worden bij vrouwen die borstvoeding geven. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden voortgezet/gestaakt of dat behandeling met epoëtine alfa moet worden voortgezet/gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling met epoëtine alfa voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Het gebruik van epoëtine alfa wordt niet aanbevolen bij patiënten die borstvoeding geven en deelnemen aan een autoloog predonatieprogramma vóór een heelkundige ingreep.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen studies die het mogelijke effect van epoëtine alfa op de vruchtbaarheid bij de man of de vrouw beoordelen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen studies uitgevoerd naar de effecten op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequent voorkomende bijwerking tijdens de behandeling met epoëtine alfa is een dosisafhankelijke stijging in bloeddruk of verergering van bestaande hypertensie. De bloeddruk moet regelmatig gecontroleerd worden, vooral in het begin van de therapie (zie rubriek 4.4).

De meest frequent voorkomende bijwerkingen waargenomen in klinische studies met epoëtine alfa zijn diarree, misselijkheid, braken, pyrexie en hoofdpijn. Griepachtige aandoeningen kunnen vooral optreden in het begin van de behandeling.

In studies met verlengde doseringsintervallen bij volwassen patiënten met nierinsufficiëntie die nog geen dialyse ondergaan, is melding gemaakt van luchtwegcongestie, waaronder gevallen van congestie van de bovenste luchtwegen, neuscongestie en nasofaryngitis.

Een verhoogde incidentie van trombotische vasculaire voorvallen (TVEs) is waargenomen bij patiënten die ESAs toegediend krijgen (zie rubriek 4.4).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Het algehele veiligheidsprofiel van EPREX werd geëvalueerd bij 2.094 anemische proefpersonen op een totaal van 3.417 proefpersonen in 25 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo- of *standard of care* gecontroleerde studies. Er waren 228 proefpersonen met chronisch nierfalen ingesloten die met epoëtine alfa werden behandeld in 4 studies bij chronisch nierfalen (2 studies bij predialyse [N=131 blootgestelde proefpersonen met chronisch nierfalen] en 2 bij dialyse [N=97 blootgestelde proefpersonen met chronisch nierfalen]; 1.404 blootgestelde proefpersonen met kanker in 16 studies bij anemie ten gevolge van chemotherapie; 147 blootgestelde proefpersonen in 2 studies bij autologe bloeddonatie; 213 blootgestelde proefpersonen in 1 studie in de peri-operatieve periode; en 102 blootgestelde proefpersonen in 2 MDS-studies. Bijwerkingen gemeld bij ≥1% van de proefpersonen die in deze studies behandeld werden met epoëtine alfa, zijn weergegeven in onderstaande tabel.

Frequentiedefinities: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1.000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1.000); zeer zelden (<1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/Orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA	Bijwerking (voorkeursterm)	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Erythroblastopénie[3], Trombocytemie	Zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperkaliëmie[1]	Soms
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheid[3]	Soms
	Anafylactische reactie[3]	Zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak
	Convulsie	Soms
Bloedvataandoeningen	Hypertensie, veneuze en arteriële trombose[2]	Vaak
	Hypertensieve crisis[3]	Niet bekend

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoesten	Vaak
	Luchtwegcongestie	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	Diarree, nausea, braken	Zeer vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	Rash	Vaak
	Urticaria[3]	Soms
	Angioneurotisch oedeem[3]	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Artralgie, botpijn, myalgie, pijn in extremiteiten	Vaak
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen	Porfyrie acuut[3]	Zelden
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie	Zeer vaak
	Koude rillingen, influenza-achtige ziekte, injectieplaatsreactie, oedeem perifeer	Vaak
	Geneesmiddel ineffectief[3]	Niet bekend
Onderzoeken	Positief voor antilichamen tegen erytropoëtine	Zelden

[1] Vaak bij dialyse
[2] Hieronder vallen arteriële en veneuze, fatale en niet-fatale voorvallen, zoals diepe veneuze trombose, longembolie, retinale trombose, arteriële trombose (waaronder myocardinfarct), cerebrovasculaire accidenten (waaronder cerebrale infarcering en cerebrale bloeding), transient ischaemic attacks en shunt trombose (waaronder dialyse-apparatuur), en trombose in aneurysma's van arterioveneuze shunts
[3] Behandeld in de subrubriek hieronder en/of in rubriek 4.4

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Er zijn overgevoeligheidsreacties, waaronder gevallen van rash (met inbegrip van urticaria), anafylactische reacties en angioneurotisch oedeem gemeld.

Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, gemeld in verband met epoëtinebehandeling (zie rubriek 4.4).

Hypertensieve crisis met encefalopathie en epileptische aanvallen, die onmiddellijke aandacht van een arts en intensieve medische verzorging vereist, is ook tijdens de behandeling met epoëtine alfa opgetreden bij patiënten met tot dan toe normale of lage bloeddruk. Bijzondere aandacht moet uitgaan naar plotse, stekende migraine-achtige hoofdpijnen als mogelijk waarschuwingssignaal (zie rubriek 4.4).

Antilichaamgemedieerde erytroblastopenie is zeer zelden gemeld bij <1/10.000 gevallen per patiëntjaar na maanden- tot jarenlange behandeling met EPREX (zie rubriek 4.4). Bij subcutane toediening zijn meer gevallen gemeld dan bij de intraveneuze route.

Volwassen patiënten met laag- of intermediair-1-risico MDS

In de gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde multicentrische studie ondervonden 4 proefpersonen (4,7%) TVE's (plotselinge dood, ischemische beroerte, embolie, en flebitis). Alle TVE's traden op in de epoëtine alfa-groep en in de eerste 24 weken van de studie. In drie gevallen werd TVE bevestigd en in het resterende geval (plotselinge dood), werd het trombo-embolisch voorval niet bevestigd. Twee proefpersonen hadden significante risicofactoren (atriale fibrillatie, hartfalen en tromboflebitis).

Pediatrische hemodialysepatiënten met chronisch nierfalen

De blootstelling van pediatrische hemodialysepatiënten met chronisch nierfalen in klinische studies en postmarketing ervaring is beperkt. Er zijn geen specifieke pediatrische bijwerkingen gerapporteerd in deze populatie die nog niet in de tabel hierboven staan of die niet consistent zijn met de onderliggende ziekte.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:
Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

De therapeutische marge van epoëtine alfa is zeer groot. Bij overdosering van epoëtine alfa kunnen effecten optreden die in het verlengde liggen van de farmacologische eigenschappen van het hormoon. Bij overmatig hoge hemoglobineconcentraties kan een flebotomie worden uitgevoerd. Indien nodig moet een additionele ondersteunende behandeling worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anti-anemisch, ATC-code: B03XA01

Werkingsmechanisme

Erytropoëtine (EPO) is een glycoproteïne hormoon dat voornamelijk in de nier wordt geproduceerd in respons op hypoxie en het is de sleutelregulator van de rode bloedcel (RBC) productie. EPO is betrokken bij alle fasen van de erythroïde ontwikkeling en heeft zijn voornaamste effect op het niveau van de erythroïde precusoren. Nadat EPO is gebonden aan de receptor op het celoppervlak, activeert het signaaltransductie routes die interfereren met apoptose en stimuleert het erythroïde celproliferatie. Recombinant humaan EPO (epoëtine alfa), tot expressie gebracht in ovariumcellen van de Chinese hamster, heeft een sequentie van 165 aminozuren die indentiek is aan die van EPO in humane urine; deze 2 zijn niet van elkaar te onderscheiden op basis van functionele assays. Het apparente moleculair gewicht van erytropoëtine bedraagt 32.000 tot 40.000 dalton.

Erytropoëtine is een groeifactor die voornamelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erytropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse tumorcellen.

Farmacodynamische effecten

Gezonde vrijwilligers

Na enkelvoudige doses van epoëtine alfa (20.000 tot 160.000 IE subcutaan) is een dosisafhankelijke respons waargenomen voor de bestudeerde farmacodynamische *markers,* waaronder: reticulocyten, RBCs en hemoglobine. Een welbepaald concentratie-tijdsprofiel met een piek en een terugkeer naar *baseline* is waargenomen voor veranderingen in het percentage reticulocyten. Een minder duidelijk profiel is waargenomen voor RBCs en hemoglobine. In het algemeen namen alle farmacodynamische *markers* op een lineaire manier toe met de dosis, waarbij de maximale respons werd bereikt bij de hoogste dosisniveaus.

Verdere farmacodynamische studies bestudeerden 40.000 IE eenmaal per week *versus* 150 IE/kg 3 maal per week. Ondanks de verschillen in de concentratie-tijdsprofielen was de farmacodynamische respons (gemeten aan de hand van veranderingen in het percentage reticulocyten, hemoglobine en totale RBCs) vergelijkbaar bij deze doseringsschema's. Bijkomende studies vergeleken het schema van 40.000 IE epoëtine alfa eenmaal per week met doses variërend van 80.000 tot 120.000 IE subcutaan eenmaal om de twee weken. In het algemeen blijkt dat, op basis van de resultaten van deze

farmacodynamische studies in gezonde proefpersonen, het doseringsschema van 40.000 IE eenmaal per week meer efficiënt is in de aanmaak van RBCs dan de schema's met dosering eenmaal om de twee weken, ondanks een waargenomen gelijkenis in reticulocytenproductie bij het doseringsschema van eenmaal per week en de schema's met dosering eenmaal om de twee weken.

Chronisch nierfalen

Het is gebleken dat epoëtine alfa de erythropoëse stimuleert bij anemische patiënten met chronisch nierfalen, waaronder dialyse- en predialyse patiënten. De eerste evidentie van respons op epoëtine alfa is een toename in het aantal reticulocyten binnen 10 dagen, gevolgd door toenames in de aantallen rode bloedcellen, hemoglobine en hematocriet, gewoonlijk binnen 2 tot 6 weken. De hemoglobinerespons varieert tussen patiënten en kan beïnvloed worden door de ijzervoorraden en de gelijktijdige aanwezigheid van medische problemen.

Door chemotherapie geïnduceerde anemie

Het is gebleken dat epoëtine alfa, 3 maal per week of eenmaal per week toegediend, de hemoglobine verhoogt en de transfusiebehoefte vermindert na de eerste maand behandeling van anemische kankerpatiënten die chemotherapie kregen.

In een studie die de doseringsschema's van 150 IE/kg 3 maal per week vergeleek met 40.000 IE eenmaal per week bij gezonde proefpersonen en bij anemische kankerpatiënten, waren de veranderingen in de tijd in het percentage reticulocyten, hemoglobine en totale rode bloedcellen vergelijkbaar bij de 2 doseringsschema's, zowel bij gezonde proefpersonen als bij anemische kankerpatiënten. De AUCs van de respectievelijke farmacodynamische parameters waren vergelijkbaar bij de doseringsschema's van 150 IE/kg, 3 maal per week en 40.000 IE eenmaal per week, zowel bij gezonde proefpersonen als bij anemische kankerpatiënten.

Volwassen operatiepatiënten in een autoloog predonatieprogramma

Het is gebleken dat epoëtine alfa de productie van rode bloedcellen stimuleert ten einde de autologe bloedcollectie te verhogen en de afname in hemoglobine bij volwassen patiënten te beperken bij wie een majeure electieve heelkundige ingreep is gepland en van wie niet wordt verwacht dat ze hun volledige peri-operatieve bloedbehoefte van te voren doneren. De grootste effecten zijn waargenomen bij patiënten met een laag hemoglobine (≤13 g/dl).

Behandeling van volwassen patiënten bij wie een majeure electieve orthopedische heelkundige ingreep is gepland

Het is gebleken dat epoëtine alfa bij patiënten bij wie een majeure electieve orthopedische heelkundige ingreep is gepland en die een hemoglobine van >10 tot ≤13 g/dl vóór de behandeling hebben, het risico op het ontvangen van allogene transfusies vermindert en het erythroïde herstel (verhoogde hemoglobinewaarden, hematocrietwaarden en aantal reticulocyten) versnelt.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Chronisch nierfalen

Epoëtine alfa is onderzocht in klinische studies bij volwassen anemische patiënten met chronisch nierfalen, waaronder hemodialyse- en predialyse patiënten, voor de behandeling van anemie en voor het handhaven van het hematocriet binnen het beoogde concentratiebereik van 30 tot 36%.

In klinische studies met startdoses van 50 tot 150 IE/kg, 3 maal per week, vertoonde ongeveer 95% van alle patiënten een respons door een klinisch significante toename in hematocriet. Na ongeveer 2 maanden behandeling waren vrijwel alle patiënten onafhankelijk van transfusies. Eens het beoogde hematocriet bereikt was, werd de onderhoudsdosis geïndividualiseerd voor elke patiënt.

In de 3 grootste klinische studies die werden uitgevoerd bij volwassen dialysepatiënten, was de mediane onderhoudsdosis, nodig om het hematocriet tussen 30 en 36% te handhaven, ongeveer 75 IE/kg, 3 maal per week toegediend.

In een dubbelblinde, placebo gecontroleerde, multicentrische studie naar de kwaliteit van leven bij hemodialysepatiënten met chronisch nierfalen, werd een klinisch en statistisch significante verbetering aangetoond bij patiënten behandeld met epoëtine alfa vergeleken met de placebogroep bij het beoordelen van vermoeidheid, fysieke symptomen, relaties en depressies (*Kidney Disease Questionnaire*) na een behandeling van 6 maanden. Patiënten uit de behandelingsgroep met epoëtine alfa werden ook ingesloten in een open-label extensiestudie, die verbeteringen van hun levenskwaliteit aantoonde die nog 12 bijkomende maanden aanhielden.

Volwassen patiënten met nierinsufficiëntie die nog geen dialyse ondergaan

In klinische studies uitgevoerd bij patiënten met chronisch nierfalen die nog geen dialyse ondergingen en die behandeld werden met epoëtine alfa, was de gemiddelde behandelingsduur bijna vijf maanden. Deze patiënten vertoonden een respons op de behandeling met epoëtine alfa die vergelijkbaar was met die waargenomen bij dialysepatiënten. Patiënten met chronisch nierfalen die geen dialyse ondergingen, vertoonden een dosisafhankelijke en aanhoudende toename in hematocriet ongeacht of epoëtine alfa intraveneus of subcutaan werd toegediend. Via welke route epoëtine alfa ook werd toegediend, er werden vergelijkbare stijgingen in hematocriet gezien. Bovendien is bij doses epoëtine alfa van 75 tot 150 IE/kg per week aangetoond dat hematocrietwaarden van 36 tot 38% tot 6 maanden behouden bleven.

In 2 studies met toediening van EPREX met verlengde doseringsintervallen (3 maal per week, eenmaal per week, eenmaal per 2 weken en eenmaal per 4 weken) bleven de hemoglobineconcentraties bij enkele patiënten met verlengde doseringsintervallen niet hoog genoeg en bereikten deze de in het protocol vastgelegde criteria voor terugtrekking uit de studie (0% in de groep met dosering eenmaal per week, 3,7% in de groep met dosering eenmaal per 2 weken en 3,3% in de groep met dosering eenmaal per 4 weken).

Een gerandomiseerde prospectieve studie (CHOIR) evalueerde 1.432 anemische patiënten met chronisch nierfalen die geen dialyse ondergingen. De patiënten werden toegewezen aan een behandeling met epoëtine alfa met als doel een onderhoudswaarde van hemoglobine van 13,5 g/dl (hoger dan de aanbevolen hemoglobineconcentratie) of 11,3 g/dl. Een majeur cardiovasculair voorval (overlijden, myocardinfarct, beroerte of hospitalisatie voor congestief hartfalen) kwam voor bij 125 (18%) van de 715 patiënten in de groep met hogere hemoglobinewaarde vergeleken met 97 (14%) van de 717 patiënten in de groep met lagere hemoglobinewaarde (*hazard ratio* [HR] 1,3 ; 95% BI: 1,0, 1,7 ; p = 0,03).

Er zijn *gepoolde* post-hoc-analyses uitgevoerd van klinische studies met ESAs bij patiënten met chronisch nierfalen (patiënten met en zonder dialyse, en met en zonder diabetes). Voor de mortaliteit (alle oorzaken) en voor cardiovasculaire en cerebrovasculaire voorvallen werd een tendens gezien tot verhoogde risicoschattingen, geassocieerd met hogere cumulatieve ESA-doses en onafhankelijk van de diabetes- of dialysestatus (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Behandeling van patiënten met chemotherapie-geïnduceerde anemie

Epoëtine alfa is onderzocht in klinische studies bij volwassen anemische kankerpatiënten met lymfoïde en solide tumoren en bij patiënten op diverse chemotherapieschema's, zowel met als zonder platina. In deze studies is gebleken dat epoëtine alfa, 3 maal per week en eenmaal per week toegediend, de hemoglobine verhoogt en de transfusiebehoefte verlaagt na de eerste behandelingsmaand bij anemische kankerpatiënten. In enkele studies werd de dubbelblinde fase gevolgd door een open-label fase waarin alle patiënten epoëtine alfa toegediend kregen en waarin een behoud van het effect was waargenomen.

Beschikbare evidentie wijst erop dat patiënten met hematologische maligniteiten en solide tumoren op een equivalente manier reageren op een behandeling met epoëtine alfa en dat patiënten met of zonder

tumorinfiltratie van het beenmerg equivalent reageren op een behandeling met epoëtine alfa. Een vergelijkbare intensiteit van de chemotherapie in de epoëtine alfa groep en de placebogroep is aangetoond in de chemotherapie studies aan de hand van een vergelijkbare oppervlakte onder de neutrofiel-tijdscurve bij patiënten die behandeld werden met epoëtine alfa en patiënten behandeld met placebo, evenals door middel van een vergelijkbaar aandeel patiënten in groepen behandeld met epoëtine alfa en groepen behandeld met placebo, wiens absoluut aantal neutrofielen beneden 1.000 en 500 cellen/ µl daalde.

In een prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie uitgevoerd bij 375 anemische patiënten met diverse niet-myeloïde maligniteiten die platinavrije chemotherapie kregen, werd een significante afname gezien van anemiegerelateerde complicaties (bv. vermoeidheid, afgenomen energie en verminderde activiteit) die met de volgende instrumenten en schalen zijn bepaald: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Anaemia* (FACT-An) algemene schaal, FACT-An vermoeidheidsschaal, en *Cancer Linear Analogue Scale* (CLAS). Twee andere, kleinere, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies toonden geen significante verbetering van de kwaliteit-van-leven parameters, op respectievelijk de EORTC-QLQ-C30 schaal of CLAS.

Overleving en tumorprogressie werden onderzocht in 5 grootschalige gecontroleerde studies met in totaal 2.833 patiënten, waarvan 4 dubbelblind met placebo en één open-label. Voor de studies werden ofwel patiënten gerekruteerd die werden behandeld met chemotherapie (2 studies) of patiëntpopulaties bij wie ESAs niet geïndiceerd waren: anemie bij patiënten met kanker die niet behandeld werden met chemotherapie, en hoofd- en halskankerpatiënten die behandeld werden met radiotherapie. Het gewenste hemoglobine concentratieniveau in 2 studies was >13 g/dl; in de andere 3 studies was deze 12 tot 14 g/dl. In de open-label studie was er geen verschil in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlepatiënten. In de 4 placebogecontroleerde studies lagen de '*hazard ratios*' voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze studies lieten een consistent onverklaard statistisch significant hogere mortaliteit zien bij patiënten die anemie hadden bij diverse veel voorkomende kankers en die recombinant humaan erytropoëtine kregen, in vergelijking met de controlegroep. De resultaten voor de algehele overleving in de studies konden niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en aanverwante complicaties tussen die patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Een data-analyse op patiëntniveau werd ook uitgevoerd bij meer dan 13.900 kankerpatiënten (op chemo-, radio- of chemoradiotherapie, of zonder therapie) die deelnamen aan 53 gecontroleerde klinische studies met verschillende epoëtines. Een meta-analyse van de algehele overlevingsgegevens gaf een hazard-ratio-puntschatting van 1,06 ten gunste van de controles (95% BI: 1,00, 1,12; 53 studies en 13.933 patiënten). Voor de kankerpatiënten op chemotherapie was de algemene hazard ratio voor overleving 1,04 (95% BI: 0,97, 1,11; 38 studies en 10.441 patiënten). Meta-analyses geven ook consequent een significant verhoogd relatief risico aan op trombo-embolische voorvallen bij kankerpatiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen (zie rubriek 4.4).

Er werd een gerandomiseerde, open-label, multicentrische studie uitgevoerd bij 2.098 anemische vrouwen met gemetastaseerde borstkanker die eerste- of tweedelijns chemotherapie ontvingen. Dit was een non-inferioriteitsstudie die was opgezet om een 15% toename van het risico op tumorprogressie of op overlijden van epoëtine alfa plus *standard of care* (SOC) in vergelijking met alleen SOC uit te sluiten. Op het moment dat het verzamelen van klinische gegevens werd afgesloten, was de mediane progressievrije overleving (PFS) op basis van de door de onderzoeker vastgestelde progressie van de ziekte 7,4 maanden in elke arm (HR 1,09; 95% BI: 0,99, 1,20), wat aantoont dat de doelstelling van de studie niet werd gehaald. In de arm met epoëtine alfa plus SOC ontvingen significant minder patiënten transfusies met rode bloedcellen (5,8% versus 11,4%). Daarentegen hadden in de arm met epoëtine alfa plus SOC significant meer patiënten trombotische vasculaire voorvallen (2,8% versus 1,4%). Bij de definitieve analyse waren er 1.653 overlijdens gemeld. De mediane algehele overleving in de groep behandeld met epoëtine alfa plus SOC was 17,8 maanden, tegenover 18,0 maanden in de groep met alleen SOC (HR 1,07; 95% BI: 0,97, 1,18). De mediane tijd tot progressie (TTP) op basis van door de onderzoeker vastgestelde progressieve ziekte (PD) was 7,5 maand in de groep behandeld met epoëtine alfa plus SOC en 7,5 maand in de SOC-groep (HR 1,099; 95% BI: 0,998, 1,210). De mediane TTP op basis van door een IRC (onafhankelijk

reviewcomité) vastgestelde PD was 8,0 maanden in de groep behandeld met epoëtine alfa plus SOC en 8,3 maanden in de SOC-groep (HR 1,033; 95% BI: 0,924, 1,156).

Autoloog predonatieprogramma

Het effect van epoëtine alfa in het faciliteren van autologe bloeddonatie bij patiënten met lage hematocrietwaarden (≤39% en zonder onderliggende anemie door ijzerdeficiëntie) bij wie een majeure orthopedische heelkundige ingreep is gepland, werd geëvalueerd in een dubbelblinde, placebo gecontroleerde studie uitgevoerd bij 204 patiënten en in een enkelvoudig blinde placebo gecontroleerde studie bij 55 patiënten.

In de dubbelblinde studie werden patiënten met 600 IE/kg epoëtine alfa behandeld of met placebo, intraveneus, eenmaal daags elke 3 tot 4 dagen gedurende 3 weken (in totaal 6 doses). Gemiddeld konden de patiënten behandeld met epoëtine alfa significant meer bloedeenheden doneren (4,5 eenheden) dan patiënten behandeld met placebo (3,0 eenheden).

In de enkelvoudig blinde studie werden patiënten behandeld met 300 IE/kg of 600 IE/kg epoëtine alfa of met placebo, intraveneus, eenmaal daags elke 3 tot 4 dagen gedurende 3 weken (in totaal 6 doses). Patiënten behandeld met epoëtine alfa konden ook hier significant meer bloedeenheden doneren (epoëtine alfa 300 IE/kg = 4,4 eenheden; epoëtine alfa 600 IE/kg = 4,7 eenheden) dan patiënten behandeld met placebo (2,9 eenheden).

De behandeling met epoëtine alfa verminderde het risico op blootstelling aan allogeen bloed met 50% in vergelijking met patiënten die geen epoëtine alfa toegediend kregen.

Majeure electieve orthopedische chirurgie

Het effect van epoëtine alfa (300 IE/kg of 100 IE/kg) op de blootstelling aan allogene bloedtransfusie is geëvalueerd in een placebo gecontroleerde, dubbelblinde klinische studie bij volwassen patiënten zonder ijzerdeficiëntie bij wie een majeure electieve orthopedische heelkundige ingreep van de heup of de knie is gepland. Epoëtine alfa werd subcutaan toegediend gedurende 10 dagen voorafgaand aan de ingreep, op de dag van de ingreep en vier dagen na de ingreep. De patiënten werden ingedeeld volgens hun initiële hemoglobinewaarde (≤10 g/dl, >10 tot ≤13 g/dl en >13 g/dl).

Epoëtine alfa 300 IE/kg zorgde voor een significante verlaging van het risico op allogene transfusie bij patiënten die voor de behandeling een hemoglobinewaarde hadden van >10 tot ≤13 g/dl. Van de patiënten behandeld met epoëtine alfa 300 IE/kg had 16% een transfusie nodig, van de patiënten behandeld met epoëtine alfa 100 IE/kg 23% en van de patiënten behandeld met placebo 45%.

Een open-label studie met parallelle groepen bij volwassen proefpersonen zonder ijzerdeficiëntie, die voor de behandeling een hemoglobinewaarde hadden van ≥10 tot ≤13 g/dl en bij wie een majeure orthopedische heup- of knie-ingreep gepland was, vergeleek epoëtine alfa 300 IE/kg subcutaan, dagelijks gedurende 10 dagen voor de ingreep, op de dag van de ingreep en gedurende 4 dagen na de ingreep met epoëtine alfa 600 IE/kg subcutaan, eenmaal per week gedurende 3 weken voor de ingreep en op de dag van de ingreep.

De gemiddelde toename in hemoglobine van voor de behandeling tot voor de operatie was in de groep behandeld met 600 IE/kg per week 2 maal zo groot als die waargenomen in de groep behandeld met 300 IE/kg per dag (respectievelijk 1,44 g/dl en 0,73 g/dl). De gemiddelde hemoglobineconcentraties waren vergelijkbaar voor beide behandelingsgroepen gedurende de volledige periode na de ingreep.

De erytropoëtische respons waargenomen in beide behandelingsgroepen resulteerde in vergelijkbare transfusiepercentages (16% in de groep behandeld met 600 IE/kg per week en 20% in de groep behandeld met 300 IE/kg per dag).

Behandeling van volwassen patiënten met laag- of intermediair-1-risico MDS

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicentrische studie zijn de

werkzaamheid en veiligheid van epoëtine alfa geëvalueerd bij volwassen anemische proefpersonen met laag- of intermediair-1-risico MDS.

De proefpersonen werden bij screening ingedeeld op basis van het serumgehalte erytropoëtine (sEPO) en voorgaande transfusiestatus.
De belangrijkste *baseline* eigenschappen voor het stratum met minder dan 200 milli-eenheden per ml zijn weergegeven in de onderstaande tabel.

Baseline eigenschappen voor proefpersonen met een sEPO < 200 milli-eenheden per ml bij screening.

	Gerandomiseerd	
	epoëtine alfa	Placebo
Totaal (N)[b]	85[a]	45
Screening sEPO <200 milli-eenheden per ml (N)	71	39
Hemoglobine (g/l)		
N	71	39
Gemiddelde	92,1 (8,57)	92,1 (8,51)
Mediaan	94,0	96,0
Bereik	(71; 109)	(69; 105)
95% BI voor gemiddelde	(90,1; 94,1)	(89,3; 94,9)
Voorgaande transfusies		
N	71	39
Ja	31 (43,7%)	17 (43,6%)
≤ 2 eenheden erytrocyten	16 (51,6%)	9 (52,9%)
> 2 en ≤ 4 eenheden erytrocyten	14 (45,2%)	8 (47,1%)
> 4 eenheden erytrocyten	1 (3,2%)	0
Nee	40 (56,3%)	22 (56,4%)

[a] één proefpersoon had geen sEPO gegevens
[b] in het ⩾200 milli-eenheden per ml stratum zaten 13 proefpersonen in de epoëtine alfa-groep en 6 proefpersonen in de placebogroep

Een erytroïde respons werd volgens de criteria van de internationale werkgroep (IWG) van 2006 gedefinieerd als een stijging van het hemoglobinegehalte van ≥ 1,5 g/dl ten opzichte van *baseline* of als een vermindering van het aantal toegediende eenheden erytrocyten met minstens 4 eenheden per 8 weken ten opzichte van de 8 weken voorafgaand aan *baseline* en een responsduur van minstens 8 weken.

Een erythroïde respons tijdens de eerste 24 weken van de studie werd aangetoond bij 27/85 (31,8%) van de proefpersonen in de epoëtine alfa-groep ten opzichte van 2/45 (4,4%) van de proefpersonen in de placebogroep (p<0,001). Alle proefpersonen met een respons bevonden zich in het stratum met een sEPO van minder dan 200 milli-eenheden per ml tijdens de screening. In dat stratum toonden 20/40 (50%) van de proefpersonen zonder voorgaande transfusies een erythroïde respons tijdens de eerste 24 weken, ten opzichte van 7/31 (22,6%) van de proefpersonen met voorgaande transfusies (twee proefpersonen met voorgaande transfusies bereikten het primaire eindpunt gebaseerd op een vermindering van het aantal toegediende eenheden erytrocyten met minstens 4 eenheden per 8 weken ten opzichte van de 8 weken voorafgaand aan *baseline*).

De mediane tijd vanaf *baseline* tot de eerste transfusie was statistisch significant langer in de epoëtine alfa-groep ten opzichte van de placebogroep (49 vs. 37 dagen; p=0,046). Na 4 weken behandeling nam de tijd tot de eerste transfusie verder toe in de epoëtine-alfagroep (142 vs. 50 dagen, p=0,007). Het percentage proefpersonen in de epoëtine alfa-groep dat een transfusie onderging nam af van 51,8% in de 8 weken voorafgaand aan *baseline* tot 24,7% tussen week 16 en 24, ten opzichte van de placebogroep die in dezelfde periode een toename in percentage transfusies liet zien van 48,9% naar 54,1%.

Pediatrische patiënten

Chronisch nierfalen

Epoëtine alfa werd geëvalueerd in een open label, niet-gerandomiseerde klinische studie met open dosisbereik gedurende 52 weken bij pediatrische patiënten met chronisch nierfalen die hemodialyse ondergingen. De mediane leeftijd van de patiënten ingesloten in de studie was 11,6 jaar (bereik 0,5 tot 20,1 jaar).

Epoëtine alfa werd intraveneus toegediend in een dosis van 75 IE/kg/week verdeeld over 2 of 3 doses na de dialyse en getitreerd met 75 IE/kg/week in intervallen van 4 weken (tot een maximum van 300 IE/kg/week), om zo een toename in de hemoglobine van 1 g/dl/maand te bereiken. Het gewenste hemoglobine concentratiebereik was 9,6 tot 11,2 g/dl. Het hemoglobine concentratieniveau werd bereikt bij 81% van de patiënten. De mediane tijd tot het bereiken van de streefwaarde was 11 weken en de mediane dosis op het moment dat de streefwaarde werd bereikt was 150 IE/kg/week. Van de patiënten bij wie de streefwaarde werd bereikt, gebeurde dat bij 90% op een doseringsschema van 3 maal per week.

Na 52 weken was 57% van de patiënten nog steeds in de studie en kregen ze een mediane dosis van 200 IE/kg/week toegediend.

Er zijn beperkt klinische gegevens over subcutane toediening bij kinderen. In 5 kleine, ongecontroleerde open-labelstudies (het aantal patiënten varieerde van 9 tot 22, totaal N=72), is epoëtine alfa subcutaan toegediend aan kinderen in startdoseringen van 100 IE/kg/week tot 150 IE/kg/week, met de mogelijkheid om te verhogen tot 300 IE/kg/week. De meeste deelnemers aan deze studies waren predialysepatiënten (N=44); 27 patiënten kregen peritoneale dialyse en 2 patiënten kregen hemodialyse. De leeftijden varieerden van 4 maanden tot 17 jaar. Over het algemeen genomen hebben deze studies methodologische beperkingen, maar de behandeling ging gepaard met positieve tendensen in de richting van hogere hemoglobineniveaus. Er werden geen onverwachte ongewenste voorvallen gemeld (zie rubriek 4.2).

Chemotherapie-geïnduceerde anemie

Epoëtine alfa 600 IE/kg (eenmaal per week intraveneus of subcutaan toegediend) is bij anemische pediatrische patiënten die myelosuppressieve chemotherapie ontvingen voor de behandeling van diverse non-myeloïde maligniteiten bij kinderen geëvalueerd in een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie van 16 weken en in een gerandomiseerde, gecontroleerde, open-labelstudie van 20 weken.

In de 16 weken durende studie (N=222) was er in vergelijking met placebo bij de met epoëtine alfa behandelde patiënten geen statistisch significant effect op de door patiënten of door ouders gemelde scores op de *Paediatric Quality of Life Inventory* of *Cancer Module* (het primaire eindpunt voor werkzaamheid). Bovendien was er tussen de epoëtine alfa-groep en placebo geen statistisch verschil in het percentage patiënten dat transfusies met geconcentreerde rode bloedcellen nodig had.

In de 20 weken durende studie (N=225) werd geen significant verschil waargenomen in het primaire eindpunt voor werkzaamheid, namelijk het percentage patiënten dat een transfusie met rode bloedcellen nodig had na dag 28 (62% van de epoëtine alfa-patiënten tegenover 69% van de patiënten die de standaardbehandeling kregen).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na subcutane injectie bereikten de serumconcentraties van epoëtine alfa een piek tussen 12 en 18 uur na toediening van de dosis. Er was geen accummulatie na meervoudige toediening van 600 IE/kg, wekelijks subcutaan toegediend.

De absolute biologische beschikbaarheid van subcutaan injecteerbaar epoëtine alfa bedraagt ongeveer 20% bij gezonde proefpersonen.

Distributie

Het gemiddelde distributievolume bedroeg 49,3 ml/kg na intraveneuze doses van 50 en 100 IE/kg bij gezonde proefpersonen. Na intraveneuze toediening van epoëtine alfa bij patiënten met chronisch nierfalen, varieerde het distributievolume respectievelijk van 57-107 ml/kg na enkelvoudige dosering (12 IE/kg) tot 42-64 ml/kg na meervoudige dosering (48-192 IE/kg). Het distributievolume is dus iets groter dan de plasmaruimte.

Eliminatie

De halfwaardetijd van epoëtine alfa na meervoudige intraveneuze toediening is bij gezonde proefpersonen ongeveer 4 uur. De halfwaardetijd voor de subcutane toedieningsweg is bij gezonde proefpersonen geschat op ongeveer 24 uur.

De gemiddelde CL/F voor de behandelingsschema's van 150 IE/kg 3 maal per week en 40.000 IE eenmaal per week was bij gezonde proefpersonen respectievelijk 31,2 en 12,6 ml/u/kg. De gemiddelde CL/F voor de schema's van 150 IE/kg 3 maal per week en 40.000 IE eenmaal per week bij anemische proefpersonen met kanker was respectievelijk 45,8 en 11,3 ml/u/kg. Bij de meeste anemische proefpersonen met kanker die cyclische chemotherapie kregen, was de CL/F lager na subcutane doses van 40.000 IE eenmaal per week en 150 IE/kg 3 maal per week, vergeleken met de waarden bij gezonde proefpersonen.

Lineariteit/non-lineariteit

Bij gezonde proefpersonen werd een dosisproportionele toename van epoëtine alfa concentraties in serum waargenomen na intraveneuze toediening van 150 en 300 IE/kg, 3 maal per week. Toediening van enkelvoudige doses epoëtine alfa van 300 tot 2400 IE/kg subcutaan resulteerde in een lineair verband tussen de gemiddelde C_{max} en de dosis en tussen de gemiddelde AUC en de dosis. Bij gezonde proefpersonen werd een omgekeerd verband tussen de schijnbare klaring en de dosis waargenomen.

In studies naar de verlenging van het doseringsinterval (40.000 IE eenmaal per week en 80.000, 100.000 en 120.000 IE eenmaal om de 2 weken), werd bij *steady state* een lineair maar niet-dosisproportioneel verband waargenomen tussen de gemiddelde C_{max} en de dosis en tussen de gemiddelde AUC en de dosis.

Farmacokinetische/farmacodynamische relaties

Epoëtine alfa vertoont een dosisgerelateerd effect op de hematologische parameters, dat onafhankelijk is van de toedieningsweg.

Pediatrische patiënten

Een halfwaardetijd van ongeveer 6,2 tot 8,7 uur is gemeld bij pediatrische proefpersonen met chronisch nierfalen na meervoudige intraveneuze toediening van epoëtine alfa. Het farmacokinetisch profiel van epoëtine alfa bij kinderen en adolescenten blijkt vergelijkbaar te zijn met dat bij volwassenen.

Er zijn beperkt farmacokinetische gegevens bij pasgeborenen.

Een studie bij 7 premature pasgeborenen met een zeer laag geboortegewicht en bij 10 gezonde volwassenen aan wie intraveneus erytropoëtine werd gegeven, suggereerde dat het distributievolume bij de premature pasgeborenen ongeveer 1,5 tot 2 keer zo hoog was als bij de gezonde volwassenen en dat de klaring bij de premature pasgeborenen ongeveer 3 keer zo hoog was als bij de gezonde volwassenen.

Nierinsufficiëntie

Bij patiënten met chronisch nierfalen is de halfwaardetijd van intraveneus toegediend epoëtine alfa enigszins verlengd in vergelijking met gezonde proefpersonen, namelijk ongeveer 5 uur.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxicologische studies met herhaalde dosering bij honden en ratten, maar niet bij apen, werd de behandeling met epoëtine alfa geassocieerd met subklinische beenmergfibrose. Beenmergfibrose is een bekende complicatie bij humaan chronisch nierfalen en kan verband houden met secundaire hyperparathyreoïdie of onbekende factoren. In een studie waar hemodialysepatiënten gedurende 3 jaar met epoëtine alfa werden behandeld, was de incidentie van beenmergfibrose niet verhoogd in vergelijking met een vergelijkbare controlegroep van dialysepatiënten die niet met epoëtine alfa werden behandeld.

Epoëtine alfa induceert geen bacteriële genmutatie (Ames Test), chromosomale afwijkingen in zoogdiercellen, micronuclei in muizen of genmutatie op de HGPRT locus.

Carcinogeniciteitsstudies op lange termijn zijn niet uitgevoerd. Tegenstrijdige publicaties in de literatuur, gebaseerd op *in-vitro*gegevens van menselijke tumorstalen, suggereren dat erytropoëtines een rol kunnen spelen als tumorproliferatoren. De betekenis hiervan voor de klinische situatie is onduidelijk.

In celculturen van humane beenmergcellen stimuleert epoëtine alfa de erytropoëse specifiek en heeft het geen effect op de leukopoëse. Er konden geen cytotoxische acties van epoëtine alfa op beenmergcellen worden vastgesteld.

In dieronderzoek heeft epoëtine alfa een vermindering in het lichaamsgewicht van de foetus, een vertraging in de ossificatie en een verhoging van de foetale mortaliteit aangetoond bij toediening in wekelijkse doses van ongeveer 20 maal de aanbevolen wekelijkse dosis bij de mens. Deze veranderingen worden geïnterpreteerd als secondair aan de verminderde toename in lichaamsgewicht bij de moeder en de betekenis ervan voor de mens is onbekend, gegeven de therapeutische doseringsniveaus.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

polysorbaat 80 (E 433)
glycine
water voor injecties
natriumdiwaterstoffosfaat dihydraat
dinatriumfosfaat dihydraat
natriumchloride

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

18 maanden

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C). Dit temperatuurgebied dient nauwkeurig te worden gehandhaafd tot het moment van toediening aan de patiënt. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Niet in de vriezer bewaren of schudden.

Voor ambulant gebruik kan dit product uit de koelkast worden gehaald, zonder dat het wordt teruggeplaatst, voor een maximale periode van 3 dagen bij een temperatuur beneden 25°C. Als het geneesmiddel tegen het einde van deze periode niet werd gebruikt, dan moet het worden verwijderd.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

EPREX 1.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
0,5 ml (1.000 IE) oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (type I glas) met zuiger (teflon-bekleed rubber) en naald met een naaldbeschermdop (de bekleding bevat droog natuurlijk rubber [een afgeleide van latex] in een polypropyleen kapje) en een PROTECS™ naaldbeschermingsmechanisme (polycarbonaat) aangehecht aan de spuit – verpakking van 6.

EPREX 2.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
0,5 ml (2.000 IE) oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (type I glas) met zuiger (teflon-bekleed rubber) en naald met een naaldbeschermdop (de bekleding bevat droog natuurlijk rubber [een afgeleide van latex] in een polypropyleen kapje) en een PROTECS™ naaldbeschermingsmechanisme (polycarbonaat) aangehecht aan de spuit – verpakking van 6.

EPREX 3.000 IE/0,3 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
0,3 ml (3.000 IE) oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (type I glas) met zuiger (teflon-bekleed rubber) en naald met een naaldbeschermdop (de bekleding bevat droog natuurlijk rubber [een afgeleide van latex] in een polypropyleen kapje) en een PROTECS™ naaldbeschermingsmechanisme (polycarbonaat) aangehecht aan de spuit – verpakking van 6.

EPREX 4.000 IE/0,4 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
0,4 ml (4.000 IE) oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (type I glas) met zuiger (teflon-bekleed rubber) en naald met een naaldbeschermdop (de bekleding bevat droog natuurlijk rubber [een afgeleide van latex] in een polypropyleen kapje) en een PROTECS™ naaldbeschermingsmechanisme (polycarbonaat) aangehecht aan de spuit – verpakking van 6.

EPREX 5.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
0,5 ml (5.000 IE) oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (type I glas) met zuiger (teflon-bekleed rubber) en naald met een naaldbeschermdop (de bekleding bevat droog natuurlijk rubber [een afgeleide van latex]in een polypropyleen kapje) en een PROTECS™ naaldbeschermingsmechanisme (polycarbonaat) aangehecht aan de spuit – verpakking van 6.

EPREX 6.000 IE/0,6 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
0,6 ml (6.000 IE) oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (type I glas) met zuiger (teflon-bekleed rubber) en naald met een naaldbeschermdop (de bekleding bevat droog natuurlijk rubber [een afgeleide van latex] in een polypropyleen kapje) en een PROTECS™ naaldbeschermingsmechanisme (polycarbonaat) aangehecht aan de spuit – verpakking van 6.

EPREX 8.000 IE/0,8 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
0,8 ml (8.000 IE) oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (type I glas) met zuiger (teflon-bekleed rubber) en naald met een naaldbeschermdop (de bekleding bevat droog natuurlijk rubber [een afgeleide van latex] in een polypropyleen kapje) en een PROTECS™ naaldbeschermingsmechanisme (polycarbonaat) aangehecht aan de spuit – verpakking van 6.

EPREX 10.000 IE/1,0 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
1,0 ml (10.000 IE) oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (type I glas) met zuiger (teflon-bekleed rubber) en naald met een naaldbeschermdop (de bekleding bevat droog natuurlijk rubber [een afgeleide van latex] in een polypropyleen kapje) en een PROTECS™ naaldbeschermingsmechanisme (polycarbonaat) aangehecht aan de spuit – verpakking van 6.

EPREX 20.000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
0,5 ml (20.000 IE) oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (type I glas) met zuiger (teflon-bekleed rubber) en naald met een naaldbeschermdop (de bekleding bevat droog natuurlijk rubber [een afgeleide van latex] in een polypropyleen kapje) en een PROTECS™ naaldbeschermingsmechanisme (polycarbonaat) aangehecht aan de spuit – verpakking van 1, 4 of 6.

EPREX 30.000 IE/0,75 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
0,75 ml (30.000 IE) oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (type I glas) met zuiger (teflon-bekleed rubber) en naald met een naaldbeschermdop (de bekleding bevat droog natuurlijk rubber [een afgeleide van latex] in een polypropyleen kapje) en een PROTECS™ naaldbeschermingsmechanisme (polycarbonaat) aangehecht aan de spuit – verpakking van 1, 4 of 6.

EPREX 40.000 IE/1,0 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
1,0 ml (40.000 IE) oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit (type I glas) met zuiger (teflon-bekleed rubber) en naald met een naaldbeschermdop (de bekleding bevat droog natuurlijk rubber [een afgeleide van latex] in een polypropyleen kapje) en een PROTECS™ naaldbeschermingsmechanisme (polycarbonaat) aangehecht aan de spuit – verpakking van 1, 4 of 6.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Het product moet niet gebruikt maar vernietigd worden:
- als het sluitzegel van de verpakking verbroken is;
- als de vloeistof gekleurd is of u er deeltjes in ziet zweven;
- als u weet of denkt dat het product per ongeluk ingevroren is geweest, of
- als er uitval is geweest van de koelkast waarin het product bewaard werd.

Het product is voor eenmalig gebruik. Gebruik uit iedere spuit slechts één dosis EPREX. Indien er slechts een gedeeltelijke dosis van de spuit vereist is, moet het naaldbeschermkapje worden verwijderd voordat de zuiger wordt ingeduwd tot de gewenste genummerde maatstreep om de overtollige oplossing te verwijderen voor het injecteren.Verwijs naar rubriek 3. Hoe gebruikt u EPREX (richtlijnen voor het zelf inspuiten van EPREX) van de bijsluiter.

De voorgevulde spuiten zijn uitgerust met een PROTECS™ naaldbeschermingsmechanisme om prikaccidenten na gebruik te helpen voorkomen. De bijsluiter bevat volledige instructies over het gebruik van de voorgevulde spuiten met PROTECS™ naaldbeschermingsmechanisme.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Janssen-Cilag NV
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE169915 - Eprex 1.000 IE/0,5 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
BE169924 - Eprex 2.000 IE/0,5 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
BE169933 - Eprex 3.000 IE/0,3 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
BE169942 - Eprex 4.000 IE/0,4 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
BE220604 - Eprex 5.000 IE/0,5 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
BE220613 - Eprex 6.000 IE/0,6 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
BE220631 - Eprex 8.000 IE/0,8 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

BE169951 - Eprex 10.000 IE/1,0 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
BE291401 - Eprex 20.000 IE/0,5 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
BE313686 - Eprex 30.000 IE/0,75 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
BE291392 - Eprex 40.000 IE/1,0 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van laatste verlenging: 4/08/2008.

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

07/2025
Datum van goedkeuring van de tekst: 10/2025