# SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

EPREX 1000 IE/0,5 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
EPREX 2000 IE/0,5 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
EPREX 3000 IE/0,3 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
EPREX 4000 IE/0,4 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
EPREX 6000 IE/0,6 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
EPREX 8000 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 1000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Epoëtine alfa 2000 IE/ml (16,8 microgram per ml), geproduceerd via recombinante DNA-technologie in Chinese hamster-ovariumcellen.

Een voorgevulde spuit van 0,5 ml bevat 1000 IE (8,4 microgram) epoëtine alfa.

Eprex 2000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Epoëtine alfa 4000 IE/ml (33,6 microgram per ml), geproduceerd via recombinante DNA-technologie in Chinese hamster-ovariumcellen.

Een voorgevulde spuit van 0,5 ml bevat 2000 IE (16,8 microgram) epoëtine alfa.

Eprex 3000 IE/0,3 ml; 4000 IE/0,4 ml; 6000 IE/0,6 ml; 8000 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 via recombinante DNA-technologie in Chinese hamster-ovariumcellen.

Een voorgevulde spuit van 0,3 ml bevat 3000 IE (25,2 microgram) epoëtine alfa.
Een voorgevulde spuit van 0,4 ml bevat 4000 IE (33,6 microgram) epoëtine alfa.
Een voorgevulde spuit van 0,6 ml bevat 6000 IE (50,4 microgram) epoëtine alfa.
Een voorgevulde spuit van 0,8 ml bevat 8000 IE (67,2 microgram) epoëtine alfa.
Een voorgevulde spuit van 1,0 ml bevat 10.000 IE (84 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 via recombinante DNA-technologie in Chinese hamster-ovariumcellen.

Elke voorgevulde spuit van 0,5 ml bevat 20.000 IE (168,0 microgram) epoëtine alfa.
Elke voorgevulde spuit van 0,75 ml bevat 30.000 IE (252,0 microgram) epoëtine alfa.
Elke 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 bij 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 volwassen patiënten die chemotherapie krijgen voor solide tumoren, kwaadaardige lymfomen of multipel myeloom, en met risico op transfusie op basis van de algemene toestand van de patiënt (bijv. de cardiovasculaire toestand of reeds bestaande anemie bij het begin van de chemotherapie) voor de behandeling van anemie en vermindering van transfusiebehoefte.

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 (met een hemoglobineconcentratie tussen 10 en 13 g/dl [van 6,2 tot 8,1 mmol/l], geen ijzerdeficiëntie) als procedures om bloed te sparen niet beschikbaar of onvoldoende zijn als de geplande grote electieve operatie een groot volume aan bloed vraagt (4 of meer eenheden bloed bij vrouwen of 5 of meer eenheden bij mannen).

Eprex is geïndiceerd bij niet-ijzerdeficiënte volwassenen voorafgaand aan een grote electieve orthopedische operatie, waarbij verwacht wordt dat er een groot risico aanwezig is op transfusiecomplicaties, om blootstelling aan allogene bloedtransfusies te beperken. Het gebruik dient te worden beperkt tot patiënten met matige anemie (bijv. met een hemoglobineconcentratie tussen 10 en 13 g/dl) die geen autoloog-bloeddonatieprogramma ter beschikking hebben en bij wie 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 en bij de beslissing om de dosis te verhogen, moeten alle andere oorzaken van anemie (ijzer-, foliumzuur- of vitamine $B_{12}$-deficiëntie, aluminiumintoxicatie, infectie of ontsteking, bloedverlies, hemolyse en beenmergfibrose van welke etiologie ook) worden beoordeeld en behandeld. Om een optimale respons op epoëtine alfa te verzekeren, dient een adequate ijzervoorraad aanwezig te zijn en moet, indien nodig, ijzer worden gesuppleerd (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 het klinisch beloop en de toestand van de individuele patiënt beoordelen.

Het aanbevolen gewenste hemoglobineconcentratiebereik ligt tussen 10 g/dl en 12 g/dl (van 6,2 tot 7,5 mmol/l). Eprex moet toegediend worden voor een hemoglobinestijging tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een grotere stijging in hemoglobine dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van vier weken moet vermeden worden. Als dit zich voordoet, moet de dosis dienovereenkomstig worden aangepast.

Vanwege de variabiliteit tussen patiënten kan incidenteel bij individuele patiënten een hemoglobineconcentratiebereik boven en onder de gewenste hemoglobinespiegels waargenomen worden. De

variabiliteit in hemoglobine moet behandeld worden door de meest geschikte dosering te kiezen, rekening houdend met het hemoglobineconcentratiebereik 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 hemoglobinespiegel met meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) per maand stijgt, of als de hemoglobineconcentratie aanhoudend hoger is dan 12 g/dl (7,5 mmol/l), moet de dosis Eprex met 25% worden verlaagd. Als de hemoglobineconcentratie tot boven 13 g/dl (8,1 mmol/l) stijgt, moet de behandeling gestopt worden tot de hemoglobineconcentratie tot onder 12 g/dl (7,5 mmol/l) gedaald is, waarna de behandeling met Eprex moet worden hervat met een dosis die 25% lager is dan de voorgaande dosis.

De patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd om er zeker van te zijn dat de laagste aanbevolen doeltreffende dosis van Eprex wordt gebruikt om een adequate beheersing van de anemie en van de anemiesymptomen te bieden 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 twee fasen – de correctiefase en onderhoudsbehandeling.

***Volwassen hemodialysepatiënten***

Bij hemodialysepatiënten bij wie intraveneuze toegang routinematig beschikbaar is, verdient de intraveneuze toediening de voorkeur.

*De correctiefase*

De aanvangsdosis is 50 IE/kg, driemaal per week.

Verhoog of verlaag de dosis, indien nodig, met 25 IE/kg (driemaal per week) totdat het gewenste hemoglobineconcentratiebereik tussen 10 g/dl en 12 g/dl (van 6,2 tot 7,5 mmol/l) is bereikt (de aanpassingen dienen te worden uitgevoerd per periode van ten minste vier weken).

*De onderhoudsbehandeling*

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

Om de hemoglobinewaarden binnen het gewenste concentratiebereik tussen 10 g/dl en 12 g/dl (van 6,2 tot 7,5 mmol/l) te houden, moet de juiste dosisaanpassing worden gedaan.
Bij patiënten met een zeer laag initieel hemoglobinegehalte (< 6 g/dl of < 3,75 mmol/l), kan een hogere onderhoudsdosis nodig zijn dan bij patiënten bij wie de initiële anemie minder ernstig is (> 8 g/dl of > 5 mmol/l).

***Volwassen patiënten met nierinsufficiëntie die nog niet worden gedialyseerd***

Bij patiënten bij wie de intraveneuze toedieningsweg niet routinematig beschikbaar is, kan Eprex subcutaan toegediend worden.

*De correctiefase*

Aanvangsdosis van 50 IE/kg, driemaal per week, indien nodig gevolgd door dosisverhogingen met 25 IE/kg (driemaal per week) tot het beoogde doel is bereikt (de aanpassingen dienen te gebeuren per periode van ten minste vier weken).

*De onderhoudsbehandeling*

Tijdens de onderhoudsbehandeling kan Eprex driemaal per week worden toegediend en in geval van subcutane toediening eenmaal per week of eenmaal per twee weken.

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

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

***Volwassen patiënten die worden behandeld met peritoneale dialyse***

Bij patiënten bij wie de intraveneuze toedieningsweg niet routinematig beschikbaar is, kan Eprex subcutaan toegediend worden.

*De correctiefase*

De aanvangsdosis bedraagt 50 IE/kg, tweemaal per week.

*De onderhoudsbehandeling*

De aanbevolen onderhoudsdosis ligt tussen 25 IE/kg en 50 IE/kg, tweemaal per week, verdeeld over twee gelijke injecties.

Om de hemoglobinewaarde binnen het gewenste concentratiebereik tussen 10 g/dl en 12 g/dl (van 6,2 tot 7,5 mmol/l) te houden, moet de juiste dosisaanpassing worden gedaan.

***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 het klinisch beloop en de toestand van de individuele patiënt beoordelen.

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

De aanvangsdosis bedraagt 150 IE/kg subcutaan, driemaal per week.

Een andere mogelijkheid is het toedienen van Eprex in een aanvangsdosis van 450 IE/kg subcutaan, eenmaal per week.

Om de hemoglobinewaarde binnen het gewenste concentratiebereik tussen 10 g/dl en 12 g/dl (van 6,2 tot 7,5 mmol/l) te houden, moet de juiste dosisaanpassing worden gedaan.

Vanwege de variabiliteit tussen patiënten kunnen incidenteel bij individuele patiënten hemoglobineconcentraties boven en onder het gewenste hemoglobineconcentratiebereik waargenomen worden. Men moet rekening houden met de variabiliteit in hemoglobine door de dosering goed af te stemmen op het na te streven hemoglobineconcentratiebereik tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 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 vier weken behandeling met ten minste 1 g/dl (0,62 mmol/l) is gestegen of als het aantal reticulocyten is gestegen met ten minste 40.000 cellen/µl boven de uitgangswaarde, dan dient de dosis te worden gehandhaafd op 150 IE/kg driemaal per week, of 450 IE/kg eenmaal per week.

Als de stijging van de hemoglobineconcentatie minder is dan 1 g/dl (0,62 mmol/l) en als het aantal reticulocyten minder is gestegen dan 40.000 cellen/µl boven de uitgangswaarde, dan dient de dosis te worden

verhoogd naar 300 IE/kg driemaal per week. Als na nogmaals vier weken behandeling met 300 IE/kg driemaal per week de hemoglobineconcentratie is gestegen met ten minste 1 g/dl (0,62 mmol/l) of als het aantal reticulocyten is gestegen met ten minste 40.000 cellen/µl, dan dient de dosis te worden gehandhaafd op 300 IE/kg driemaal per week.

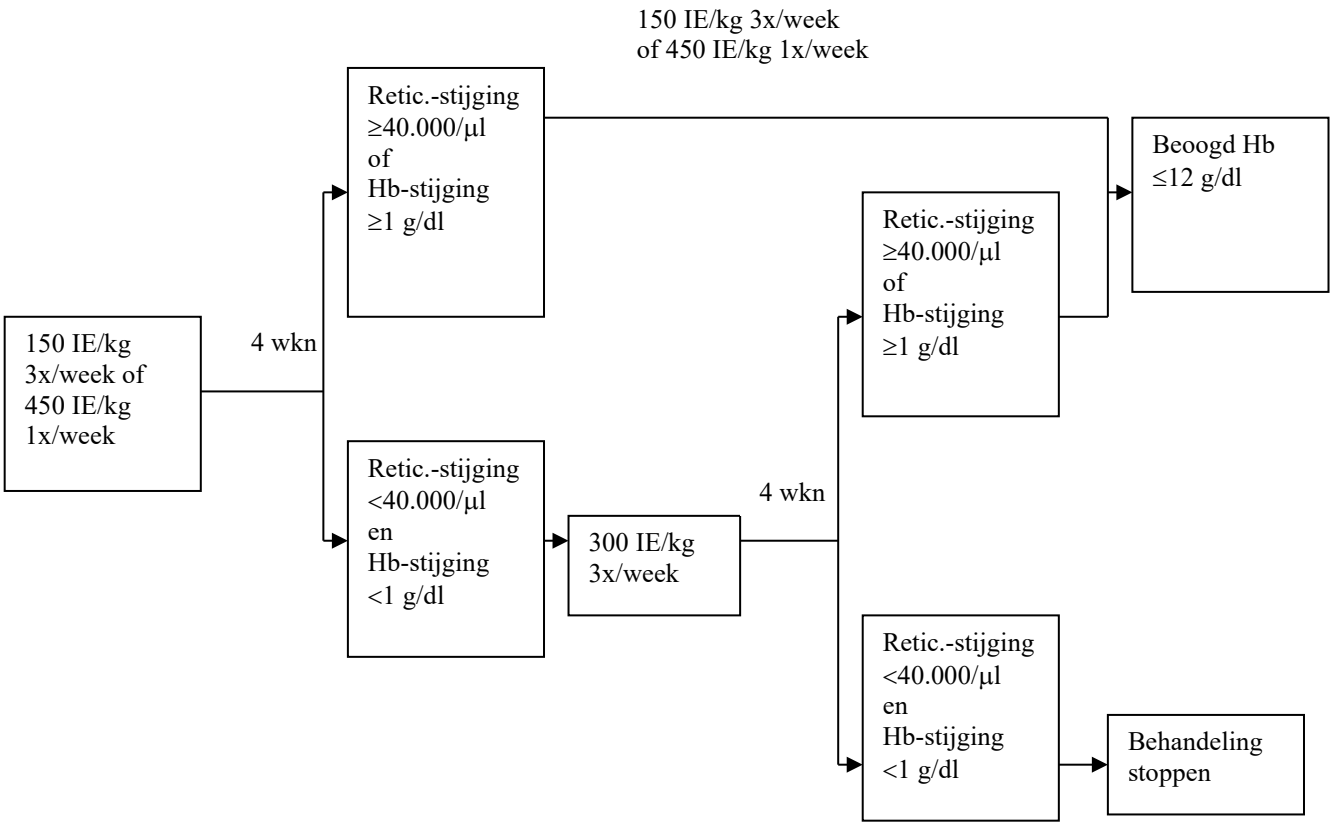
Als de hemoglobineconcentratie is gestegen met minder dan 1 g/dl (0,62 mmol/l) en als het aantal reticulocyten is gestegen tot minder dan 40.000 cellen/µl boven de uitgangswaarde, dan is respons onwaarschijnlijk en moet de behandeling worden gestopt.

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

Verlaag de dosis Eprex met ongeveer 25 tot 50% als de hemoglobineconcentratie oploopt met meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) per maand of als de hemoglobineconcentratie boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) uitkomt.

Als de hemoglobineconcentratie boven de 13 g/dl (8,1 mmol/l) uitkomt, stop dan met de behandeling totdat de concentratie weer onder de 12 g/dl (7,5 mmol/l) is en hervat vervolgens de behandeling met Eprex in een dosering van 25% lager dan de vorige dosis.

De aanbevolen dosering wordt beschreven in onderstaand schema:




De patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd om er zeker van te zijn dat de laagst aanbevolen dosis van het erytropoësestimulerende middel wordt gebruikt om een adequate beheersing van de anemie en van de anemiesymptomen te bieden.

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

***Behandeling van volwassen patiënten in een predonatieprogramma van autoloog bloed vóór een operatie***

Matig anemische patiënten (hematocriet van 33 tot 39%) van wie een predonatie van ten minste vier eenheden bloed vereist is, dienen behandeld te worden met Eprex 600 IE/kg intraveneus, tweemaal per week gedurende drie weken vóór de operatie. Eprex moet worden toegediend na beëindiging van de bloeddonatieprocedure.

***Behandeling van volwassen patiënten bij wie een grote electieve orthopedische operatie is gepland***

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

Als de preoperatieve voorbereidingsperiode om medische redenen moet worden ingekort tot minder dan drie weken, moet men dagelijks Eprex 300 IE/kg subcutaan toedienen gedurende de 10 dagen vóór de operatie, op de dag van de operatie en tijdens de vier dagen erna.

Als het hemoglobinegehalte 15 g/dl (9,3 mmol/l) of meer bedraagt gedurende de pre-operatieve periode, moet de toediening van Eprex worden stopgezet en mogen geen bijkomende doses meer worden toegediend.

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

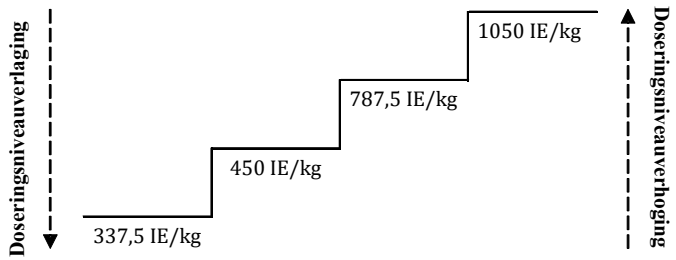
Eprex dient te worden toegediend aan patiënten met symptomatische anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤10 g/dl (6,2 mmol/l)).

De aanbevolen aanvangsdosis 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 te 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 1050 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.

*Paediatrische patiënten*

***Behandeling van symptomatische anemie bij patiënten met chronisch nierfalen die hemodialyse ondergaan***

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

Bij pediatrische patiënten ligt het aanbevolen hemoglobineconcentratiebereik tussen 9,5 g/dl en 11 g/dl (van 5,9 tot 6,8 mmol/l). Eprex moet toegediend worden voor een hemoglobinestijging tot maximaal 11 g/dl (6,8 mmol/l). Een grotere stijging in hemoglobine dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van vier weken moet vermeden worden. Als dit zich voordoet, moet de dosis dienovereenkomstig worden aangepast.

De patiënten moeten nauwlettend worden gecontroleerd om er zeker van te zijn dat de laagst aanbevolen dosis van Eprex wordt gebruikt om een adequate beheersing van de anemie en van de anemiesymptomen te bieden.

De behandeling met Eprex is verdeeld in twee fasen – de correctiefase en onderhoudsbehandeling.

Bij pediatrische patiënten die hemodialyse ondergaan en bij wie intraveneuze toegang gemakkelijk toegankelijk is, verdient de intraveneuze toediening de voorkeur.

*De correctiefase*

De aanvangsdosis is 50 IE/kg intraveneus, driemaal per week.

Verhoog of verlaag de dosis, indien nodig, met 25 IE/kg (driemaal per week) totdat het gewenste hemoglobineconcentratiebereik tussen 9,5 g/dl en 11 g/dl (van 5,9 tot 6,8 mmol/l) is bereikt (de aanpassingen dienen te gebeuren per periode van ten minste vier weken).

*De onderhoudsbehandeling*

Om de hemoglobinewaardes binnen het gewenste concentratiebereik tussen 9,5 g/dl en 11 g/dl (van 5,9 tot 6,8 mmol/l) te houden, moet de juiste dosisaanpassing worden gedaan.

Meestal hebben kinderen met een lichaamsgewicht onder de 30 kg een hogere onderhoudsdosis nodig dan kinderen boven de 30 kg en volwassenen.

Pediatrische patiënten met een zeer lage initiële hemoglobineconcentratie (< 6,8 g/dl of < 4,25 mmol/l) kunnen een hogere onderhoudsdosis nodig hebben dan patiënten bij wie de initiële hemoglobineconcentratie hoger is (> 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 kinderen die chemotherapie ondergaan, zijn niet vastgesteld (zie rubriek 5.1).

***Behandeling van pediatrische patiënten in een predonatieprogramma van autoloog bloed vóór een operatie***

De veiligheid en werkzaamheid van Eprex bij kinderen zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

***Behandeling van pediatrische patiënten bij wie een grote electieve orthopedische operatie is gepland***

De veiligheid en werkzaamheid van Eprex bij kinderen zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voorzorgsmaatregelen voor het hanteren of toedienen van het geneesmiddel.

Voor het gebruik moet de Eprex-spuit enige tijd blijven liggen om op kamertemperatuur te komen. Dit 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 intraveneuze toegang routinematig beschikbaar is (hemodialysepatiënten) verdient de intraveneuze toediening de voorkeur. Indien intraveneuze toegang niet gemakkelijk toegankelijk is (predialyse- en peritoneaaldialysepatiënten) kan Eprex via een subcutane injectie worden toegediend.

***Behandeling van volwassen patiënten met anemie geïnduceerd door chemotherapie***

Eprex moet via een subcutane injectie worden toegediend.

***Behandeling van volwassen patiënten in een predonatieprogramma van autoloog bloed vóór een operatie***

Eprex moet via de intraveneuze toedieningsweg worden toegediend.

***Behandeling van volwassen patiënten bij wie een grote electieve orthopedische operatie is gepland***

Eprex moet via een 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 patiënten met chronisch nierfalen die hemodialyse ondergaan***

Bij pediatrische patiënten met chronisch nierfalen bij wie intraveneuze toegang gemakkelijk toegankelijk is (hemodialysepatiënten) verdient de intraveneuze toediening van Eprex de voorkeur.

***Intraveneuze toediening***

Dien toe gedurende ten minste 1 tot 5 minuten, afhankelijk van de totale dosis. Bij patiënten die hemodialyse ondergaan mag tijdens de dialyse een bolusinjectie worden gegeven via een geschikte veneuze cuff in de dialyselijn. Als alternatief kan de injectie aan het eind van de dialyse worden gegeven via de fistelnaald. Dit wordt gevolgd door 10 ml isotone zoutoplossing om de lijn te spoelen en om een adequate injectie van het product in de circulatie te verzekeren.

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***

Per injectieplaats mag een maximaal volume van 1 ml in het algemeen niet worden overschreden. In het geval dat een groter volume moet worden geïnjecteerd, dienen meerdere injectieplaatsen te worden gebruikt.

De injecties moeten worden toegediend in de ledematen of in de buik.

Wanneer door de arts wordt vastgesteld dat Eprex veilig en effectief door een patiënt of zorgverlener zelf subcutaan kan worden toegediend, moeten instructies worden gegeven met betrekking tot de juiste dosering en toediening.

Zoals met alle injecteerbare producten moet worden gecontroleerd of er geen deeltjes in de oplossing of kleurveranderingen aanwezig zijn.

***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 eenmalig gebruik. Er mag slechts één dosis van Eprex uit iedere spuit worden gebruikt.

## 4.3 Contra-indicaties

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

Patiënten die erytrocytaire aplasie ontwikkelen gedurende de behandeling met een willekeurig erytropoëtine, mogen geen Eprex of een ander erytropoëtine toegediend krijgen (zie rubriek 4.4 - Erytrocytaire aplasie).

Hypertensie die niet onder controle is.

Alle contra-indicaties die verband houden met predonatieprogramma's van autoloog bloed moeten in acht genomen worden bij patiënten die hiervoor ook Eprex krijgen toegediend.

Het gebruik van Eprex bij patiënten bij wie een grote electieve orthopedische operatie is gepland en die niet deelnemen aan een predonatieprogramma van autoloog bloed, is gecontra-indiceerd bij 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 cerebrovasculair accident hebben doorgemaakt.

Patiënten die een operatie ondergaan en die om welke reden dan ook geen adequate antitrombotische profylaxe kunnen krijgen.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

<u>Traceerbaarheid</u>

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

<u>Algemeen</u>

Bij alle patiënten die met epoëtine alfa worden behandeld, dient de bloeddruk nauwkeurig te worden gevolgd en indien nodig behandeld. Een behandeling met epoëtine alfa moet met de nodige voorzichtigheid worden toegepast bij onbehandelde, onvoldoende behandelde of moeilijk te behandelen hypertensie. Het instellen of verhogen van een behandeling met antihypertensiva 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 de 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 plotselinge, stekende, migraineachtige 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, een voorgeschiedenis van convulsies of aandoeningen die predisponeren voor epileptische activiteit zoals infecties van het centraal zenuwstelsel en hersenmetastases.

Epoëtine alfa moet voorzichtig worden gebruikt bij patiënten met chronisch leverfalen. De veiligheid van epoëtine alfa is niet vastgesteld bij patiënten met leverdisfunctie.

Bij patiënten die ESA's (erytropoësestimulerende geneesmiddelen) ontvangen is een verhoogde incidentie van trombotische vasculaire voorvallen (thrombotic vascular events; TVE's) waargenomen (zie rubriek 4.8). Hiertoe behoren veneuze en arteriële trombose en embolieën (waaronder enkele met fatale afloop), zoals diepveneuze trombose, longembolieën, trombose in de retina en myocardinfact. Bovendien zijn er cerebrovasculaire accidenten gemeld (waaronder herseninfarct, cerebrale hemorragie en TIA's).

Het vermelde risico op deze TVE's moet zorgvuldig worden afgewogen tegen de voordelen die behandeling met epoëtine alfa kan opleveren, in het bijzonder bij patiënten met reeds bestaande risicofactoren waaronder obesitas en een voorgeschiedenis van TVE's (bijvoorbeeld diepveneuze trombose, longembolie en cerebrovasculair accident).

Bij alle patiënten moet het hemoglobinegehalte nauwlettend gevolgd worden wegens het mogelijk hogere risico van 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 optreden, die binnen de normale grenzen valt. Deze stijging neemt af tijdens de verdere behandeling. Daarnaast werd trombocytemie boven het normale bereik gemeld. Het wordt aanbevolen regelmatig trombocytentellingen te doen tijdens de eerste 8 weken van de behandeling.

Voordat behandeling met epoëtine alfa wordt gestart en bij de beslissing om de dosis te verhogen, moeten alle andere oorzaken van anemie (ijzer-, foliumzuur- of vitamine $B_{12}$-deficiëntie, aluminiumintoxicatie, infectie of ontsteking, bloedverlies, hemolyse en beenmergfibrose van welke etiologie ook) worden beoordeeld en behandeld.
In de meeste gevallen zal een toename in 'packed cell' volume gepaard gaan met een daling van de serum-ferritinewaarden. Om een optimale respons op epoëtine alfa te verzekeren, dient een adequate ijzervoorraad aanwezig te zijn en moet, indien nodig, ijzer worden gesuppleerd (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 ferritineserumwaarden lager zijn dan 100 ng/ml.

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

- Patiënten in een predonatieprogramma van autoloog bloed dienen enkele weken voor het begin van de afname van autoloog bloed ijzersuppletie te krijgen om hoge ijzervoorraden te verkrijgen voor het begin van en tijdens de behandeling met epoëtine alfa.

- Patiënten bij wie een grote electieve orthopedische operatie is gepland dienen tijdens de behandeling met epoëtine alfa ijzersuppletie te krijgen . Indien mogelijk moet de ijzersuppletie eerder worden begonnen dan de behandeling met epoëtine alfa, om voldoende ijzervoorraden op te bouwen.

Zeer zelden werd het ontstaan of verergeren van porfyrie gezien bij patiënten die met epoëtine alfa werden behandeld. Epoëtine alfa dient met voorzichtigheid te worden gebruikt 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 de juiste supervisie overgezet worden van het ene ESA naar een ander.

Erytrocytaire aplasie

Antilichaam-gemedieerde erytrocytaire aplasie is gemeld na maanden tot jaren van behandeling met epoëtine alfa.

Er zijn ook gevallen gemeld bij hepatitis C-patiënten, behandeld met interferon en ribavirine, wanneer tegelijkertijd ESA's werden gebruikt. Epoëtine alfa is niet goedgekeurd voor de behandeling van anemie geassocieerd met hepatitis C.

Bij patiënten met een plotselinge verminderde werkzaamheid, die gekenmerkt wordt door een verlaging in hemoglobine (1 tot 2 g/dl per maand) met een verhoogde behoefte aan transfusies, dient een reticulocytentelling te gebeuren en dienen de typische oorzaken voor deze verminderde werkzaamheid te worden onderzocht (bijv. ijzer-, foliumzuur- of vitamine $B_{12}$-deficiëntie, aluminiumintoxicatie, infectie of ontsteking, bloedverlies, hemolyse en beenmergfibrose van welke etiologie ook).

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 erytrocytaire aplasie.

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 worden behandeld met epoëtine alfa moeten de hemoglobinewaarden regelmatig worden gemeten totdat een stabiel niveau is bereikt, en daarna periodiek.

Bij patiënten met chronisch nierfalen dient de snelheid waarmee het hemoglobinegehalte mag toenemen, rond 1 g/dl per maand (0,62 mmol/l per maand) te bedragen en niet hoger te zijn dan 2 g/dl per maand (1,25 mmol/l per maand) om de risico's op een toename in hypertensie te beperken.

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

Gecontroleerde klinische studies hebben geen significant voordeel getoond dat toe te wijzen is aan de toediening van epoëtines wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt tot boven het niveau 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 verminderde werkzaamheid, gedefinieerd als geen of een verminderde respons op epoëtine alfa-behandeling bij patiënten die voordien wel een respons vertoonden. Dit wordt gekarakteriseerd door een aanhoudende verlaging van het hemoglobineniveau 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 eenmaal per 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 zijn opgetreden bij hemodialysepatiënten, vooral bij patiënten die een neiging vertonen tot hypotensie of bij wie arterioveneuze fistels complicaties vertonen (bijv. stenosen, aneurysmen, enz.). Vroege revisie van de shunt en tromboseprofylaxe, bijvoorbeeld door toediening van acetylsalicylzuur, wordt bij deze patiënten aanbevolen.

In uitzonderlijke gevallen werd hyperkaliëmie waargenomen hoewel causaliteit niet is vastgesteld. Bij patiënten met chronisch nierfalen moeten de elektrolyten in het serum worden gevolgd. Indien een verhoogde of stijgende serumspiegel van het kalium optreedt, dient, naast geschikte behandeling van de hyperkaliëmie, een onderbreking van de behandeling met epoëtine alfa in overweging te worden genomen tot de serumspiegel van het kalium zich heeft genormaliseerd.

Bij behandeling met epoëtine alfa is tijdens de hemodialyse vaak een verhoging van de heparinedosis vereist als gevolg van een stijging van het hematocriet. Occlusie van het dialysesysteem is mogelijk als de heparinisatie niet optimaal is.

Volgens de huidige inzichten versnelt de behandeling van de anemie met epoëtine alfa bij volwassenen met nierinsufficiëntie die nog geen dialyse ondergaan, de achteruitgang van de nierfunctie niet.

Behandeling van patiënten met anemie geïnduceerd door chemotherapie

Bij kankerpatiënten die worden behandeld met epoëtine alfa moeten de hemoglobinewaarden regelmatig worden gemeten totdat een stabiel niveau is bereikt, en daarna periodiek.

Epoëtines zijn groeifactoren die vooral de aanmaak van rode bloedcellen stimuleren. Erytropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen 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 erytropoësestimulerende middelen in tumorprogressie of verminderde progressievrije overleving (PFS) kan niet uitgesloten worden. In gecontroleerde klinische studies is het gebruik van epoëtine alfa en andere erytropoësestimulerende middelen in verband gebracht met verminderde locoregionale tumorcontrole of verminderde algehele overleving:

- verminderde locoregionale controle bij patiënten met gevorderde hoofd-halskanker die bestraald werden als ze een toediening kregen om hemoglobinewaarden hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) na te streven;
- verkorte algehele overleving en meer overlijdensgevallen toegeschreven aan progressie van de ziekte na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie kregen en bij wie een hemoglobinewaarde tussen 12 en 14 g/dl (van 7,5 tot 8,7 mmol/l) werd nagestreefd;
- verhoogd risico van overlijden als een hemoglobinewaarde van 12 g/dl (7,5 mmol/l) werd nagestreefd bij patiënten met een actieve maligne aandoening die noch chemotherapie noch radiotherapie kregen. Erytropoësestimulerende middelen 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.

Gezien het bovenstaande, dient bloedtransfusie in sommige klinische situaties de voorkeur te hebben voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om een behandeling met recombinant erytropoëtine te geven, dient gebaseerd te zijn op een voordeel-risico beoordeling samen met de individuele patiënt. Hierbij dient rekening te worden gehouden met de klinische context. Factoren die in overweging moeten worden genomen bij deze beoordeling zijn het type tumor en de fase waarin die zich bevindt; de mate van anemie; levensverwachting; de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld; en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1).

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

Operatiepatiënten in een predonatieprogramma van autoloog bloed

Alle speciale waarschuwingen en voorzorgen behorend tot programma's van donatie van autoloog bloed - vooral routinematige volumevervanging - dienen in acht te worden genomen.

Patiënten bij wie een grote electieve orthopedische operatie is gepland

Rondom een operatie dient altijd goed bloedmanagement te worden betracht.

Patiënten bij wie een grote electieve orthopedische operatie is voorzien, moeten een adequate antitrombotische profylaxe krijgen omdat er bij heelkundepatiënten trombose en vasculaire problemen mogelijk zijn, vooral als er sprake is van een onderliggende cardiovasculaire ziekte. Bovendien moeten bijzondere voorzorgen worden getroffen bij patiënten die aanleg vertonen 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 op postoperatieve trombose/vasculaire problemen. Daarom dient epoëtine alfa niet te worden gebruikt bij patiënten met een initieel hemoglobinegehalte 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 epoëtine alfa invloed heeft op het metabolisme van andere geneesmiddelen.
Geneesmiddelen die de erytropoëse verlagen, kunnen de respons op epoëtine alfa verminderen.

Een potentiële interactie kan zich voordoen met ciclosporine, omdat dit gebonden is aan rode bloedcellen. Indien epoëtine alfa gelijktijdig met ciclosporine wordt gebruikt, dienen de bloedspiegels van ciclosporine te worden gevolgd en moet de dosis van ciclosporine worden aangepast wanneer 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 bij *in vitro*-kweek van tumorbiopten.

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 werden tot op heden geen adequate en goed gecontroleerde studies tijdens de zwangerschap bij de mens uitgevoerd. Dierexperimentele studies toonden reproductietoxiciteit aan (zie rubriek 5.3). Derhalve mag epoëtine alfa tijdens de zwangerschap slechts worden toegediend als de potentiële voordelen opwegen tegen het mogelijke risico voor de foetus. Het gebruik van epoëtine alfa wordt niet aangeraden bij zwangere patiënten die aan een predonatieprogramma van autoloog bloed vóór een operatie deelnemen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of exogeen epoëtine alfa in de moedermelk wordt uitgescheiden. Epoëtine alfa dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij moeders die borstvoeding geven. Een beslissing over het doorgaan/stoppen met borstvoeding of het doorgaan/stoppen van de behandeling met epoëtine alfa, dient te worden gemaakt rekening houdend met het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met epoëtine alfa voor de vrouw.

Het gebruik van epoëtine alfa wordt niet aanbevolen bij operatiepatiënten die deelnemen aan een predonatieprogramma van autoloog bloed en die borstvoeding geven.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen onderzoeken die het mogelijke effect van epoëtine op de vruchtbaarheid bij de man of bij de vrouw nagaan.

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

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

## 4.8 Bijwerkingen

***Samenvatting van het veiligheidsprofiel***

De meest 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 voorkomende bijwerkingen in klinisch onderzoek met epoëtine alfa zijn diarree, misselijkheid, braken, pyrexie en hoofdpijn. Griepachtige ziekte kan optreden vooral 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 bovenste-luchtwegcongestie, neuscongestie en nasofaryngitis.

Bij patiënten die ESA's ontvangen is een verhoogde incidentie waargenomen van trombotische vasculaire voorvallen (thrombotic vascular events; TVE's) (zie rubriek 4.4).

***Lijst met bijwerkingen***

Het algehele veiligheidsprofiel van Eprex werd beoordeeld bij 2.094 anemische personen van de in totaal 3.417 deelnemers aan 25 gerandomiseerde, dubbelblinde studies in vergelijking met placebo of met 'standaardzorg'. Er werden 228 met epoëtine alfa behandelde personen met chronisch nierfalen (CRF) geïncludeerd in vier studies bij chronisch nierfalen (twee studies bij predialyse [N=131 blootgestelde CRF-patiënten] en twee bij dialyse [N=97 blootgestelde CRF-patiënten]; 1404 blootgestelde kankerpatiënten in 16 studies bij anemie door chemotherapie; 147 blootgestelde personen in twee studies bij autologe-bloeddonatie; 213 blootgestelde personen in één studie in de peri-operatieve periode; en 102 blootgestelde personen in 2 MDS-studies. Bijwerkingen gemeld bij ≥ 1% van de deelnemers die in deze studies werden behandeld met epoëtine alfa, zijn weergegeven in de onderstaande tabel.

Frequentiedefinities: zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100, <1/10); soms (≥1/1000, <1/100); zelden (≥1/10.000, <1/1000); zeer zelden (<1/10.000). Niet bekend (kan niet worden geschat met de beschikbare gegevens).

| Systeem/Orgaanklasse (SOC) volgens MedDRA | Bijwerking (voorkeursterm) | Frequentie |
|---|---|---|
| Bloed- en lymfestelselaandoeningen | Erythroblastopenie[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 gemeld, waaronder rash (met inbegrip van urticaria), anafylactische reacties en angioneurotisch-oedeem.

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 convulsies, die de 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 plotselinge, stekende, migraineachtige hoofdpijnen als mogelijk waarschuwingssignaal (zie rubriek 4.4).

Door antilichaam gemedieerde erytrocytaire aplasie 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 multicenterstudie ondervonden 4 personen (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 personen hadden significante risicofactoren (atriale fibrillatie, hartfalen en tromboflebitis).

***Pediatrische patiënten met chronisch nierfalen die hemodialyse ondergaan***

De blootstelling van pediatrische patiënten met chronisch nierfalen die hemodialyse ondergaan aan klinische studies en post-marketingervaring is beperkt. Bij deze populatie werden geen pediatrie-specifieke bijwerkingen gemeld die niet eerder genoemd zijn in de bovenstaande tabel, of die niet consistent waren 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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

## 4.9 Overdosering

De therapeutische breedte 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: overige middelen bij anemie, ATC-code: B03XA01

Werkingsmechanisme

Erytropoëtine (EPO) is een hormoon, een glycoproteïne, dat voornamelijk in de nier wordt geproduceerd in reactie op hypoxie. Het is de belangrijkste regulator van de productie van erytrocyten. EPO is betrokken bij alle fases van de erytroïde ontwikkeling en heeft zijn voornaamste effect op het niveau van de erytroïde voorlopercellen. Nadat EPO is gebonden aan de receptor op het celoppervlak, activeert het signaaloverdrachtsroutes die apoptose belemmeren en de proliferatie van erytroïde cellen stimuleren. Recombinant humaan EPO (epoëtine alfa), tot expressie gebracht in ovariumcellen van de Chinese hamster, heeft 165 aminozuren in een volgorde die identiek is aan die van het EPO in humane urine; deze twee zijn niet van elkaar te onderscheiden op basis van functionele assays. Het moleculair gewicht van erytropoëtine bedraagt 32.000 à 40.000 dalton.

Erytropoëtine is een groeifactor die in de eerste plaats de productie van rode bloedcellen stimuleert. Receptoren voor erytropoëtine kunnen tot expressie komen op velerlei soorten tumorcellen.

Farmacodynamische effecten

***Gezonde vrijwilligers***

Na eenmalige toedieningen van epoëtine alfa (20.000 tot 160.000 IE subcutaan) werd een dosisafhankelijke respons waargenomen van de onderzochte farmacodynamische markers, te weten: reticulocyten, erytrocyten en hemoglobine. In veranderingen in het percentage reticulocyten werd een duidelijk concentratie-tijdprofiel gezien, met een piek en een terugkeer naar *baseline*. In de erytrocyten en hemoglobine werd een minder duidelijk profiel gezien. In het algemeen stegen alle farmacodynamische markers lineair met de dosis, waarbij de maximale respons werd bereikt bij de hoogste dosering.

Verdere farmacodynamiekstudies verkenden toediening van 40.000 IE eenmaal per week in vergelijking met 150 IE/kg driemaal per week. Ondanks verschillen in de concentratie-tijdprofielen was de farmacodynamische respons (zoals gemeten aan de hand van de veranderingen in het percentage reticulocyten, in hemoglobine en in het totaal aantal erytrocyten) bij deze twee schema's vergelijkbaar. Aanvullende studies vergeleken het schema van 40.000 IE epoëtine alfa eenmaal per week met subcutane toedieningen tweemaal per week van doseringen variërend van 80.000 tot 120.000 IE. In totaal lijkt het toedieningsschema van 40.000 IE eenmaal per week - op basis van de resultaten van deze farmacodynamische studies bij gezonde personen - efficiënter erytrocyten te produceren dan de schema's van twee toedieningen per week, ondanks een waargenomen vergelijkbare reticulocytenproductie in het schema met toediening eenmaal en tweemaal per week.

***Chronisch nierfalen***

Het is gebleken dat epoëtine alfa bij anemische patiënten met CRF, zowel dialysepatiënten als pre-dialysepatiënten, de erytropoëse stimuleert. Het eerste teken van een respons op epoëtine alfa is een toename in het aantal reticulocyten binnen tien dagen, gevolgd door toenames in de aantallen rode bloedcellen en in de hemoglobine- en hematocrietwaarden, gewoonlijk binnen twee tot zes weken. De hemoglobinerespons varieert tussen patiënten en kan worden beïnvloed door de ijzervoorraden en de aanwezigheid van gelijktijdige medische problemen.

***Door chemotherapie geïnduceerde anemie***

Het is gebleken dat epoëtine alfa, driemaal per week of eenmaal per week toegediend, na de eerste maand behandeling van kankerpatiënten met anemie die chemotherapie kregen het hemoglobinegehalte verhoogt en de behoefte aan transfusies verlaagt.

In een onderzoek waarin de doseringsschema's van 150 IE/kg driemaal per week en 40.000 IE eenmaal per week werden vergeleken bij gezonde personen en bij kankerpatiënten met anemie, waren de veranderingen in de tijd in het percentage reticulocyten, hemoglobine en het totale aantal rode bloedcellen bij de twee doseringsschema's vergelijkbaar, zowel bij de gezonde personen als bij de kankerpatiënten met anemie. Van de respectievelijke farmacodynamische parameters waren de AUC's bij de gezonde personen bij de dosering van 150 IE/kg driemaal per week en bij 40.000 IE eenmaal per week vergelijkbaar, evenals bij de kankerpatiënten met anemie.

***Volwassen operatiepatiënten in een predonatieprogramma van autoloog bloed***

Het is gebleken dat epoëtine alfa de productie van rode bloedcellen stimuleert, met als doel het verhogen van de opbrengst van afname van autoloog bloed, en dat het de daling van hemoglobine beperkt bij volwassen patiënten bij wie een grote electieve operatie is gepland en van wie niet wordt verwacht dat ze de volledige perioperatieve bloedbehoefte van tevoren doneren. De grootste effecten zijn waargenomen bij patiënten met een lage hemoglobineconcentratie (≤ 13 g/dl).

***Behandeling van volwassen patiënten bij wie een grote electieve orthopedische operatie is gepland***

Bij patiënten bij wie een grote electieve orthopedische operatie is gepland met een hemoglobineconcentratie van > 10 tot ≤ 13 g/dl voor de behandeling, is aangetoond dat epoëtine alfa het risico op het ontvangen van allogene transfusies verkleint en het erytroïde herstel bespoedigt (verhoogde hemoglobineconcentraties, hematocrietwaarden en reticulocytenaantallen).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

***Chronisch nierfalen***

Epoëtine alfa is onderzocht in klinische studies bij volwassen CRF-patiënten met anemie, waaronder hemodialyse- en predialysepatiënten, voor de behandeling van anemie en het handhaven van de hematocriet binnen een streefconcentratiebereik van 30 tot 36%.

In klinische studies met aanvangsdoses van 50 tot 150 IE/kg driemaal per week, reageerde ongeveer 95% van alle patiënten met een klinisch significante verhoging van de hematocrietwaarde. Na ongeveer twee maanden behandeling waren vrijwel alle patiënten onafhankelijk van transfusies. Zodra de streefwaarde voor de hematocriet was bereikt, werd voor elke patiënt een individuele onderhoudsdosering vastgesteld.

In de drie grootste klinische studies bij volwassen dialysepatiënten was de mediane onderhoudsdosis die nodig was om de hematocriet tussen 30 en 36% te houden ongeveer 75 IE/kg, driemaal per week gegeven.

In een dubbelblinde, placebogecontroleerde multicenterstudie naar de kwaliteit van leven bij CRF-patiënten op hemodialyse werd een klinisch en statistisch significante verbetering aangetoond toen na zes maanden behandeling vermoeidheid, fysieke symptomen, relaties en depressies (*Kidney Disease Questionnaire*) werden gemeten bij patiënten die werden behandeld met epoëtine alfa ten opzichte van de placebogroep. Patiënten uit de groep behandeld met epoëtine alfa werden ook opgenomen in een open-label extensiestudie, die verbeteringen aantoonde in hun kwaliteit van leven die nog twaalf maanden aanhielden.

***Volwassen patiënten met nierinsufficiëntie die nog geen dialyse ondergaan***

In klinische studies uitgevoerd bij patiënten met CRF die geen dialyse ondergingen, was de gemiddelde duur van de behandeling bijna vijf maanden. Deze patiënten reageerden op behandeling met epoëtine alfa op een vergelijkbare manier als die waargenomen werd bij dialysepatiënten. Patiënten met CRF die geen dialyse ondergingen, vertoonden een dosisafhankelijke en aanhoudende stijging in de hematocriet, ongeacht of epoëtine alfa intraveneus of subcutaan werd toegediend. Via welke route epoëtine alfa ook werd toegediend, er werden vergelijkbare hematocrietstijgingen gezien. Bovendien is aangetoond dat doses van epoëtine alfa van 75 tot 150 IE/kg per week de hematocrietwaarden tot zes maanden op 36 tot 38% hielden.

In twee studies met toediening van EPREX met verlengde doseringsintervallen (driemaal per week, eenmaal per week, eenmaal per twee weken en eenmaal per vier weken) bleef de hemoglobineconcentratie bij enkele patiënten met verlengde doseringsintervallen niet hoog genoeg en bereikte 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 twee weken en 3,3% in de groep met dosering eenmaal per vier weken).

Een gerandomiseerde prospectieve studie (CHOIR) evalueerde 1432 anemiepatiënten met chronisch nierfalen die geen dialyse ondergingen. De patiënten werden toegewezen aan behandeling met epoëtine alfa met als doel een onderhoudshemoglobineniveau van 13,5 g/dl (hoger dan het aanbevolen hemoglobineconcentratieniveau) of 11,3 g/dl. Een groot cardiovasculair voorval (overlijden, myocardinfarct, beroerte of ziekenhuisopname voor congestief hartfalen) kwam voor bij 125 (18%) van de 715 patiënten in de groep met hoger hemoglobine, tegenover 97 (14%) van de 717 patiënten in de groep met lager hemoglobine (*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 ESA's 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 kankerpatiënten met anemie 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, driemaal per week en eenmaal per week toegediend, na de eerste behandelmaand bij kankerpatiënten met anemie het hemoglobine verhoogt en de transfusiebehoefte verlaagt. In enkele studies werd de dubbelblinde fase gevolgd door een open-labelfase waarin alle patiënten epoëtine alfa ontvingen en waarin aanhouden van het effect werd geconstateerd.

De beschikbare bewijzen duiden erop dat patiënten met hematologische maligniteiten en patiënten met solide tumoren op dezelfde wijze op behandeling met epoëtine alfa reageren, en dat patiënten met of zonder beenmerginfiltratie door de tumor op dezelfde manier op behandeling met epoëtine alfa reageren. Aan de hand van een vergelijkbare *area under the neutrophil time curve* is aangetoond dat de intensiteit van de chemotherapie bij de epoëtine alfa-groep en de placebogroep in de chemotherapiestudies vergelijkbaar was. Dit werd ook aangetoond doordat het percentage patiënten bij wie het absolute aantal neutrofielen daalde tot onder 1000 en 500 cellen/µl in de groepen behandeld met epoëtine alfa en met placebo vergelijkbaar was.

In een prospectieve, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie uitgevoerd bij 375 anemische patiënten met verschillende niet-myeloïde maligniteiten die platinavrije chemotherapie kregen, werd een significante afname gevonden van anemiegerelateerde complicaties (bijv. vermoeidheid, afgenomen energie en vermindering van de activiteit), die met de volgende instrumenten en schalen zijn bepaald: *Functional Assessment of Cancer Therapy*-Anemie (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 zijn onderzocht in vijf grootschalige gecontroleerde studies met in totaal 2833 patiënten. Vier studies waren dubbelblinde placebogecontroleerde studies, één was een open-labelstudie. Voor de onderzoeken werden ofwel patiënten gerekruteerd die werden behandeld met chemotherapie (twee onderzoeken) of patiëntenpopulaties bij wie erytropoëtisch stimulerende middelen niet geïndiceerd waren: anemie bij patiënten met kanker die geen chemotherapie kregen, en patiënten met hoofd-halskanker die radiotherapie kregen. De streefwaarde voor hemoglobine in twee onderzoeken was >13 g/dl; in de andere drie onderzoeken was deze 12 tot 14 g/dl. In de open-labelstudie was er geen verschil in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlepatiënten. In de vier placebogecontroleerde onderzoeken lagen de *hazard ratio's* voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 ten gunste van de controlegroep. Deze onderzoeken lieten een consistent onverklaard statistisch significant hogere sterfte zien bij patiënten die anemie hadden bij diverse veel voorkomende kankers en die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controles. De resultaten voor de algehele overleving in de onderzoeken konden niet bevredigend worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en aanverwante complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep (zie rubriek 4.4).

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 algehele *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 vrouwen met gemetastaseerde borstkanker met anemie die eerste- of tweedelijns chemotherapie kregen. 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).

***Predonatieprogramma van autoloog bloed***

Het effect van epoëtine alfa bij het faciliteren van donatie van autoloog bloed bij patiënten met lage hematocrietwaarden (≤ 39% en zonder onderliggende anemie als gevolg van ijzerdeficiëntie) bij wie een grote orthopedische operatie is gepland, werd geëvalueerd in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, uitgevoerd bij 204 patiënten, en een enkelblinde placebogecontroleerde studie bij 55 patiënten.

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

In de enkelblinde studie werden patiënten behandeld met epoëtine alfa 300 IE/kg of 600 IE/kg of met placebo, gedurende 3 weken, eenmaal daags elke 3 tot 4 dagen intraveneus (totaal 6 toedieningen). Patiënten die waren behandeld met epoëtine alfa konden ook hier voor de operatie significant meer eenheden bloed 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).

Behandeling met epoëtine alfa verlaagde de blootstelling aan allogeen bloed met 50% in vergelijking met patiënten die geen epoëtine alfa ontvingen.

***Grote electieve orthopedische operatie***

Het effect van epoëtine alfa (300 IE/kg of 100 IE/kg) op de blootstelling aan allogene bloedtransfusies is onderzocht in een placebogecontroleerde dubbelblinde klinische studie bij niet-ijzerdeficiënte volwassen patiënten bij wie een grote electieve orthopedische heup- of knieoperatie was gepland. Epoëtine alfa werd subcutaan toegediend gedurende de tien dagen voorafgaand aan de operatie, op de dag van de operatie en gedurende vier dagen na de operatie. De patiënten werden gestratificeerd op basis van hun *baseline* 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 een 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-labelstudie met parallelle groepen bij niet-ijzerdeficiënte volwassen personen bij wie een grote electieve orthopedische heup- of knieoperatie was gepland en die voor de ingreep een hemoglobinewaarde hadden van ≥ 10 tot ≤ 13 g/dl, vergeleek epoëtine alfa 300 IE/kg subcutaan dagelijks gedurende tien dagen voorafgaand aan de operatie, op de dag van de operatie en gedurende vier dagen na de operatie, met epoëtine alfa 600 IE/kg subcutaan eenmaal per week gedurende drie weken voorafgaand aan de operatie en op de dag van de operatie.

De gemiddelde stijging in hemoglobine van voor de behandeling tot vlak voor de operatie was in de groep behandeld met 600 IE/kg per week twee keer zo groot als die waargenomen werd in de groep behandeld met 300 IE/kg per dag (respectievelijk 1,44 g/dl en 0,73 g/dl). De gemiddelde hemoglobinewaarden in de periode na de ingreep waren voor beide behandelgroepen vergelijkbaar.

De erytropoëtische respons die in beide behandelgroepen werd waargenomen resulteerde in vergelijkbare transfusiepercentages (16% bij de groep van 600 IE/kg per week en 20% bij de groep van 300 IE/kg per dag).

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

In een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, multicenterstudie zijn de werkzaamheid en veiligheid van epoëtine alfa geëvalueerd bij volwassen anemische personen met laag- of intermediair-1 risico MDS.

De personen zijn gestratificeerd 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 personen 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 persoon had geen sEPO gegevens
[b] in het ≥200 milli-eenheden per ml stratum zaten 13 personen in de epoëtine alfa-groep en 6 personen 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 daling 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 personen in de epoëtine alfa-groep ten opzichte van 2/45 (4,4%) van de personen in de placebogroep (p<0,001). Alle personen 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 personen zonder voorgaande transfusies een erythroïde respons tijdens de eerste 24 weken, ten opzichte van 7/31 (22,6%) van de personen met voorgaande transfusies (twee personen met voorgaande transfusies bereikten het primaire eindpunt gebaseerd op een daling 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 alfa-groep (142 vs. 50 dagen, p=0,007). Het percentage personen 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 onderzocht in een 52 weken durende, niet gerandomiseerde, klinische open-labelstudie, met een open dosisbereik, bij pediatrische CRF-patiënten die hemodialyse ondergingen. De mediane leeftijd van de patiënten die in de studie werden opgenomen 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, getitreerd met 75 IE/kg/week in intervallen van 4 weken (tot een maximum van 300 IE/kg/week), om zo een hemoglobinestijging van 1 g/dl/maand te bereiken. Het nagestreefde hemoglobineconcentratiebereik 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 driemaal per week.

Na 52 weken behoorde 57% van de patiënten nog steeds tot de studie, op een mediane dosis van 200 IE/kg/week.

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

De absolute biologische beschikbaarheid van subcutaan injecteerbaar epoëtine alfa is bij gezonde personen ongeveer 20%.

Distributie

Het gemiddelde verdelingsvolume was bij gezonde personen 49,3 ml/kg na intraveneuze doses van 50 en 100 IE/kg. Na intraveneuze toediening van epoëtine alfa bij personen met chronisch nierfalen varieerde het verdelingsvolume van 57-107 ml/kg na een eenmalige toediening (12 IE/kg) tot 42-64 ml/kg na meervoudige toediening (48-192 IE/kg). Het verdelingsvolume is derhalve iets groter dan de plasmaruimte.

Eliminatie

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

De gemiddelde CL/F voor de schema's van 150 IE/kg driemaal per week en 40.000 IE eenmaal per week waren bij gezonde personen respectievelijk 31,2 en 12,6 ml/uur/kg. De gemiddelde CL/F voor de schema's van 150 IE/kg driemaal per week en 40.000 IE eenmaal per week bij kankerpatiënten met anemie waren respectievelijk 45,8 en 11,3 ml/uur/kg. Bij de meeste mensen met kanker met anemie die een cyclische chemotherapie kregen, was de CL/F na subcutane doses van 40.000 IE eenmaal per week en 150 IE/kg driemaal per week lager in vergelijking met de waarden bij gezonde personen.

Lineariteit/non-lineariteit

Bij gezonde personen werd een dosisgerelateerde stijging van epoëtine alfa in serum waargenomen na intraveneuze toediening van 150 en 300 IE/kg, driemaal per week. Toediening van eenmalige doses van 300 tot 2400 IE/kg epoëtine alfa subcutaan resulteerde in een lineair verband tussen de gemiddelde $C_{max}$ en de dosis, en tussen de gemiddelde AUC en de dosis. Bij gezonde personen werd een omgekeerd verband geconstateerd tussen de schijnbare klaring en de dosis.

In studies ter verkenning van verlenging van het doseringsinterval (40.000 IE eenmaal per week en 80.000, 100.000 en 120.000 IE eenmaal per twee weken), werd in de *steady state* een lineair, maar niet-dosisgerelateerd verband geconstateerd 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 hematologische parameters, dat onafhankelijk is van de toedieningsweg.

***Pediatrische patiënten***

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

Er zijn beperkt farmacokinetische gegevens bij neonaten.

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 licht verlengd in vergelijking met gezonde personen, namelijk ongeveer 5 uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxicologiestudies met herhaalde toediening 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 zou in verband kunnen worden gebracht met secundaire hyperparathyreoïdie of onbekende factoren. In een studie waar hemodialysepatiënten gedurende drie 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 werden behandeld.

Epoëtine alfa induceert geen genmutaties bij bacteriën (Ames-test), chromosomale afwijkingen bij zoogdiercellen, micronuclei bij muizen of genmutaties op de HGPRT-locus.

Lange-termijncarcinogeniciteitsstudies zijn niet uitgevoerd. Tegenstrijdige publicaties in de literatuur gebaseerd op *in-vitro* gegevens van menselijke tumormonsters, wijzen erop dat erytropoëtines een rol zouden kunnen spelen als tumorproliferatoren. De betekenis hiervan voor de klinische situatie is onduidelijk.

In celkweken van menselijke beenmergcellen stimuleert epoëtine alfa de erytropoëse specifiek en beïnvloedt het niet de leukopoëse. Cytotoxische werking van epoëtine alfa op beenmergcellen kon niet worden vastgesteld.

In dierstudies bleek epoëtine alfa het foetale lichaamsgewicht te verlagen, ossificatie te vertragen en foetale mortaliteit te verhogen als het werd gegeven in wekelijkse doses van ongeveer 20 maal de aanbevolen wekelijkse dosis bij de mens. Deze veranderingen worden opgevat als secundair aan de verminderde toename in lichaamsgewicht bij de moeder en gegeven de therapeutische doseringsniveaus is de betekenis ervan voor de mens onbekend.

# 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 tot 8°C). Dit temperatuurgebied dient bij transport nauwgezet gehandhaafd te worden tot aan de toediening bij de patiënt. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht. Niet in de vriezer bewaren. Niet schudden.

Voor ambulant gebruik kan het product uit de koelkast gehaald worden, zonder te worden teruggeplaatst, gedurende maximaal 3 dagen en bij een temperatuur van niet meer dan 25°C. Als het middel aan het eind van deze periode niet gebruikt is, dient het vernietigd te worden.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Eprex 1000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
0,5 ml (1000 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) bevestigd aan de spuit - verpakking met 6 stuks.

Eprex 2000 IE/0,5 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
0,5 ml (2000 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) bevestigd aan de spuit - verpakking met 6 stuks.

Eprex 3000 IE/0,3 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
0,3 ml (3000 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) bevestigd aan de spuit - verpakking met 6 stuks.

Eprex 4000 IE/0,4 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
0,4 ml (4000 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) bevestigd aan de spuit - verpakking met 6 stuks.

Eprex 6000 IE/0,6 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
0,6 ml (6000 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) bevestigd aan de spuit - verpakking met 6 stuks.

Eprex 8000 IE/0,8 ml oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
0,8 ml (8000 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) bevestigd aan de spuit - verpakking met 6 stuks.

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) bevestigd aan de spuit - verpakking met 6 stuks.

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) bevestigd aan de spuit - verpakking met 1, 4 of 6 stuks.

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) bevestigd aan de spuit - verpakking met 1, 4 of 6 stuks.

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) bevestigd aan de spuit - verpakking met 1, 4 of 6 stuks.

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

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

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

Het middel 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 beschermkapje 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 wordt Eprex gebruikt (instructies over het injecteren van Eprex), van de bijsluiter.

De voorgevulde spuiten zijn uitgerust met het PROTECS™ naaldbeschermingsmechanisme om prikaccidenten na gebruik te helpen voorkomen. De bijsluiter bevat volledige instructies over het gebruik van de voorgevulde spuiten met het 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 B.V.
Graaf Engelbertlaan 75
4837 DS Breda

## 8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EPREX 1000 IE/0,5 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit: RVG 18479
EPREX 2000 IE/0,5 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit: RVG 18480
EPREX 3000 IE/0,3 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit: RVG 18481
EPREX 4000 IE/0,4 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit: RVG 18482
EPREX 6000 IE/0,6 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit: RVG 25882
EPREX 8000 IE/0,8 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit: RVG 25884
EPREX 10.000 IE/1,0 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit: RVG 18483
EPREX 20.000 IE/0,5 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit: RVG 33780
EPREX 30.000 IE/0,75 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit: RVG 35142

EPREX 40.000 IE/1,0 ml, oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit: RVG 33268

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

Datum van eerste verlening van de vergunning:
RVG 18479-83: 17 mei 1995
RVG 25882, 25884: 8 december 2000
RVG 33268, 33780: 6 juni 2006
RVG 35142: 25 april 2007

Datum van laatste verlenging: 4 augustus 2008

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 4.4: 31 oktober 2025.