

EPREX®

epoetin alfa (r-HuEPO CHO)

BẢNG DỮ LIỆU

Sử dụng trong bệnh ung thư

Trong một số nghiên cứu, việc sử dụng Erythropoiesis Stimulating Agents (ESAs) để điều trị bệnh thiếu máu ở bệnh nhân ung thư có liên quan đến việc tăng tỷ lệ tử vong. ESA chỉ nên được sử dụng để điều trị bệnh thiếu máu đã phát triển do kết quả của việc dùng đồng thời hóa trị liệu và chỉ khi truyền máu không được coi là thích hợp. Nồng độ huyết sắc tố không được vượt quá 120g / L (xem phần 4.4 CẢNH BÁO ĐẶC BIỆT VÀ THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG).

1. TÊN SẢN PHẨM

Dung dịch EPREX 1.000 IU / 0,5 mL để tiêm trong ống tiêm đã được làm đầy sẵn.

EPREX 2.000 IU / 0,5 mL dung dịch để tiêm trong ống tiêm đã được làm đầy sẵn.

EPREX 3.000 IU / 0,3 mL dung dịch để tiêm trong ống tiêm đã được làm đầy sẵn.

Dung dịch EPREX 4.000 IU / 0,4 mL để tiêm trong ống tiêm đã làm đầy sẵn. EPREX

5.000 IU / 0,5 mL dung dịch để tiêm trong ống tiêm đã được làm đầy sẵn. EPREX

6.000 IU / 0,6 mL dung dịch để tiêm trong ống tiêm đã làm đầy sẵn. EPREX 8.000

IU / 0,8 mL dung dịch để tiêm trong ống tiêm đã được làm đầy sẵn. Dung dịch

EPREX 10.000 IU / 1,0 mL để tiêm trong ống tiêm đã được làm đầy sẵn. Dung dịch

EPREX 20.000 IU / 0,5 mL để tiêm trong ống tiêm đổ đầy sẵn Dung dịch tiêm

EPREX 30.000 IU / 0,75 mL để tiêm trong ống tiêm đổ đầy sẵn Dung dịch tiêm

EPREX 40.000 IU / 1,0 mL để tiêm trong ống tiêm đổ đầy sẵn.

EPREX® là một dung dịch protein đậm epoetin alfa (rch) vô trùng, không có chất bảo quản trong các ống tiêm đã được làm đầy sẵn. Các ống tiêm đã được điền sẵn được gắn với thiết bị bảo vệ kim PROTECS™.

2. THÀNH PHẦN ĐỊNH LƯỢNG VÀ ĐỊNH LƯỢNG

Epoetin alfa (r-HuEPO CHO), được sản xuất trong tế bào Buồng trứng Hamster Trung Quốc (CHO) bằng công nghệ DNA tái tổ hợp.

Một ống tiêm 0,5 mL chứa đầy sẵn 1.000 IU (8,4 microgam) epoetin alfa. Một ống tiêm 0,5 mL chứa đầy sẵn 2.000 IU (16,8 microgam) epoetin alfa. Một ống tiêm chứa sẵn 0,3 mL chứa 3.000 IU (25,2 microgam) epoetin alfa. Một ống tiêm chứa sẵn 0,4 mL chứa 4.000 IU (33,6 microgam) epoetin alfa. Một ống tiêm 0,5 mL chứa đầy sẵn 5.000 IU (42,0 microgam) epoetin alfa. Một ống tiêm chứa sẵn 0,6 mL chứa 6.000 IU (50,4 microgam) epoetin alfa. Một ống tiêm chứa đầy sẵn 0,8 mL chứa 8.000 IU (67,2 microgam) epoetin alfa. Một ống tiêm chứa đầy 1,0 mL chứa 10.000 IU (84,0 microgam) epoetin alfa. Một ống tiêm 0,5 mL chứa đầy sẵn 20.000 IU (168,0 microgam) epoetin alfa.

Một ống tiêm chứa đầy 0,75 mL chứa 30.000 IU (252,0 microgam) epoetin alfa. Một ống tiêm chứa sẵn 1,0 mL chứa 40.000 IU (336,0 microgam) epoetin alfa. Sản phẩm thuốc này chứa ít hơn 1 mmol natri (23 mg) mỗi liều, tức là về cơ bản là “không có natri”.

Để biết danh sách đầy đủ các tá dược, hãy xem **phần 6.1 Danh sách tá dược**.

3. DƯỢC LIỆU

Dung dịch tiêm trong ống tiêm đã được làm đầy sẵn.

Dung dịch trong, không màu.

4. CÁC BỆNH LÝ LÂM SÀNG

4.1 Chỉ định điều trị

EPREX được chỉ định cho:

- Điều trị thiếu máu nặng có nguồn gốc từ thận kèm theo các triệu chứng lâm sàng ở bệnh nhân suy thận chưa được lọc máu.
- Thiếu máu liên quan đến suy thận mãn tính ở bệnh nhân trẻ em và người lớn đang chạy thận nhân tạo.
- Thiếu máu ở những bệnh nhân có khối u ác tính không phải dòng tủy, nơi thiếu máu do tác dụng của hóa trị liệu đồng thời và truyền máu không được coi là thích hợp.
- Bệnh nhân người lớn bị thiếu máu nhẹ đến trung bình (hemoglobin > 100 đến <130g / L) được lên lịch phẫu thuật chọn lọc với lượng máu mất trung bình dự kiến (2-4 đơn vị hoặc 900 đến 1800mL) để giảm tiếp xúc với truyền máu dị nguyên và tạo điều kiện tạo hồng cầu sự hồi phục.
- Để tăng cường khả năng lấy máu tự thân và hạn chế sự suy giảm hemoglobin ở những bệnh nhân người lớn bị thiếu máu trải qua cuộc phẫu thuật lớn, những người không dự trữ trước nhu cầu máu đầy đủ sau phẫu thuật của họ.

4.2 Liều lượng và phương pháp sử dụng

Trong khi điều trị, các thông số huyết học nên được theo dõi thường xuyên. Liều lượng phải được cá nhân hóa để đảm bảo rằng hemoglobin được duy trì ở mức thích hợp cho từng bệnh nhân.

Vì một phản ứng phản vệ duy nhất đã được quan sát thấy ở một bệnh nhân trong quá trình thử nghiệm lâm sàng, nên dùng liều đầu tiên dưới sự giám sát y tế.

Để điều trị thiếu máu liên quan đến suy thận hoặc suy thận mãn tính:

Ở những bệnh nhân bị suy thận mãn tính, nơi có thể tiếp cận đường tĩnh mạch thường xuyên (bệnh nhân chạy thận nhân tạo), việc sử dụng EPREX bằng đường tĩnh mạch được ưu tiên hơn. Khi không có sẵn đường truyền tĩnh mạch (bệnh nhân chưa chạy thận nhân tạo và bệnh nhân thẩm phân phúc mạc) EPREX có thể được tiêm dưới da (Xem **phần 4.4 - Tăng sản hồng cầu nguyên chất**).

Ở những bệnh nhân được duy trì chạy thận nhân tạo, EPREX phải luôn được sử dụng sau khi hoàn thành quá trình lọc máu.

Người lớn:

Liều khởi đầu được khuyến cáo của epoetin alfa (rch) là 50 IU / kg, ba lần mỗi tuần, tiêm dưới dạng tiêm IV hoặc sc trong 1-2 phút. Việc tăng liều thêm nên phụ thuộc vào phản ứng ban đầu (tỷ lệ đề xuất <20 g / L mỗi tháng). Do thời gian tạo hồng cầu kéo dài - vài ngày để các tiền thân hồng cầu trưởng thành và được giải phóng vào tuần hoàn

- Sự gia tăng đáng kể về mặt lâm sàng của hematocrit thường không được quan sát thấy trong vòng ít hơn 2 tuần và có thể cần đến 6 tuần ở một số bệnh nhân.

Nếu cần, khuyến cáo tăng liều theo từng bước 25 IU / kg trong khoảng thời gian bốn tuần. Nếu tốc độ tăng hemoglobin vượt quá 20 g / L mỗi tháng ở mức 50 IU / kg, ba lần mỗi tuần, nên điều chỉnh liều lượng giảm xuống đối với lượng dùng trong mỗi liều và bằng cách bỏ qua một trong các liều hàng tuần. Điều chỉnh liều giảm tương tự cũng nên được thực hiện nếu mức Hb vượt quá 120 g / L. Liều tối đa nói chung không được vượt quá 200 IU / kg ba lần mỗi tuần.

Khi đã đạt được nồng độ hemoglobin mục tiêu là 100-120 g / L (95 đến 110g / L ở bệnh nhi), tổng liều duy trì hàng tuần (trung bình 100-300 IU / kg) có thể được chia nhỏ trong hai hoặc ba lần tiêm.

Ở bệnh nhân suy thận mãn, nồng độ hemoglobin duy trì không được vượt quá giới hạn trên của khoảng nồng độ hemoglobin.

Dữ liệu hiện có chỉ ra rằng những bệnh nhân bắt đầu điều trị ở mức Hb rất thấp (<60g / L) có thể yêu cầu liều duy trì cao hơn so với những bệnh nhân bắt đầu điều trị với Hb trên 80 g / L; nhóm bệnh nhân thứ hai có thể cần liều hàng tuần thấp nhất là 100 IU / kg.

Bạn trẻ:

Đối với bệnh nhi chạy thận nhân tạo: Việc

điều trị được chia thành 2 giai đoạn:

Giai đoạn sửa chữa

50 IU / kg / 3 lần mỗi tuần bằng đường tĩnh mạch. Khi cần điều chỉnh liều, điều này nên được thực hiện theo các bước 25 IU / kg / 3 lần mỗi tuần trong khoảng thời gian ít nhất 4 tuần cho đến khi đạt được mục tiêu mong muốn.

Giai đoạn bảo trì:

Cần điều chỉnh liều thích hợp để duy trì nồng độ hemoglobin trong phạm vi mong muốn từ 5,9 đến 6,8 mmol / l. Nói chung, trẻ em dưới 30 kg cần liều duy trì cao hơn trẻ em trên 30 kg và người lớn. Ví dụ, các liều duy trì sau đây đã được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng sau 6 tháng điều trị.

Trọng lượng (kg)	Trung bình	Liều lượng (IU / Kg cho 3 x tuần) Liều duy trì thông thường
<10	100	75 - 150
10 - 30	75	60 - 150
30	33	30 - 100

Dữ liệu lâm sàng có sẵn cho thấy rằng những bệnh nhân có hemoglobin ban đầu rất thấp (<6,8 g / dL) có thể cần liều duy trì cao hơn so với những bệnh nhân thiếu máu ban đầu ít nghiêm trọng hơn (> 6,8 g / dL).

Phương pháp điều trị

- Các sản phẩm thuốc dùng đường tiêm phải được kiểm tra bằng mắt thường để tìm các chất dạng hạt và sự đổi màu trước khi sử dụng. Không được sử dụng sản phẩm có chất dạng hạt hoặc bị đổi màu. Không lắc, lắc có thể làm biến tính glycoprotein, làm cho glycoprotein không hoạt động.
- Mỗi ống tiêm EPREX chỉ dùng một lần; chỉ nên dùng một liều EPREX từ mỗi ống tiêm. Epoetin alfa trong ống tiêm sử dụng một lần không chứa chất bảo quản. Không sử dụng lại ống tiêm. Bỏ phần không sử dụng.

- Chuẩn bị EPREX để tiêm từ ống tiêm đã nạp sẵn.
- Sử dụng dưới dạng tiêm iv hoặc sc trong 1-2 phút. Ở những bệnh nhân đang lọc máu, việc tiêm thuốc nên tuân theo quy trình lọc máu. Tiêm chậm trong 5 phút có thể có lợi cho những người trải qua các triệu chứng giống như cúm.
- Đối với liều tiêm dưới da, không được vượt quá thể tích tối đa 1mL tại bất kỳ vị trí tiêm nào. Trong trường hợp có thể tích lớn hơn, nên chia liều tiêm cho nhiều hơn một vị trí. Các mũi tiêm nên được tiêm ở các chi hoặc thành bụng trước.
- Không pha loãng hoặc chuyển sang bất kỳ vật chứa nào khác. Không dùng bằng cách tiêm truyền tĩnh mạch hoặc kết hợp với các dung dịch thuốc khác.

Trong các tình huống mà bác sĩ xác định rằng bệnh nhân hoặc người chăm sóc có thể sử dụng EPREX dưới da một cách an toàn và hiệu quả, cần cung cấp hướng dẫn về liều lượng và cách dùng thích hợp.

Tiêm EPREX

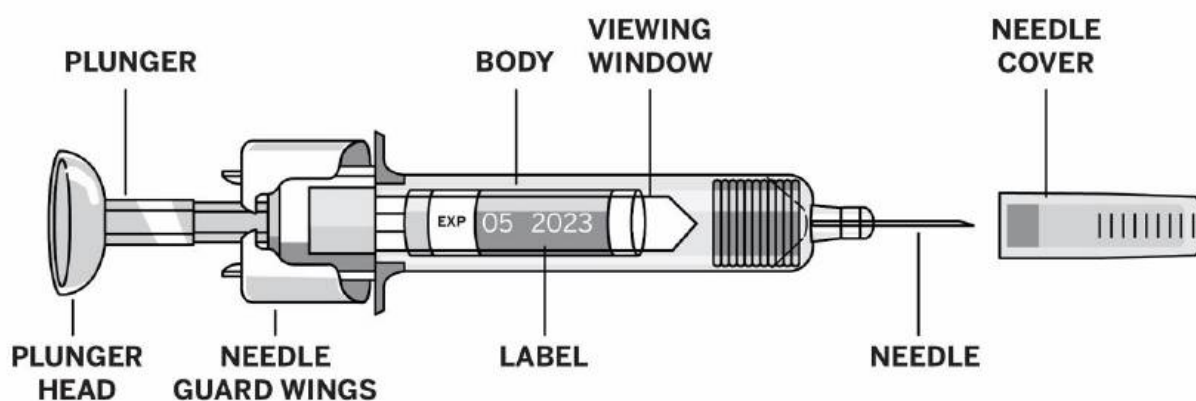
Nếu EPREX được tiêm dưới da; lượng tiêm thường không quá một mililit (1 mL) trong một lần tiêm.

EPREX được dùng một mình và không được trộn với các chất lỏng khác để tiêm.

Không lắc ống tiêm EPREX. Lắc mạnh trong thời gian dài có thể làm hỏng sản phẩm. Nếu sản phẩm đã được lắc mạnh, không sử dụng nó.

Cách tiêm dưới da bằng ống tiêm chứa sẵn

Các ống tiêm đã được điền sẵn được gắn thiết bị bảo vệ kim PROTECS™ để giúp tránh bị thương do kim đâm sau khi sử dụng. Thông tin về Thuốc dành cho Người tiêu dùng EPREX bao gồm các hướng dẫn đầy đủ về việc sử dụng và xử lý các ống tiêm chứa sẵn.



- **Lấy một ống tiêm ra khỏi tủ lạnh.** Chất lỏng cần đạt đến nhiệt độ phòng. Quá trình này thường mất từ 15 đến 30 phút. Không tháo nắp kim tiêm khi đang để nó ở nhiệt độ phòng.
- **Kiểm tra ống tiêm,** Đảm bảo đúng liều lượng, chưa hết hạn sử dụng, không bị hư hỏng, chất lỏng trong và không bị đông.
- **Chọn vị trí tiêm.** Vị trí tốt là phần trên cùng của đùi và xung quanh bụng nhưng cách xa rốn. Thay đổi trang web từ ngày này sang ngày khác.
- **Rửa tay.** Sử dụng một miếng gạc sát trùng trên vết tiêm, để khử trùng nó.

- **Giữ ống tiêm đã được làm đầy sẵn bên thân ống tiêm với kim được che hướng lên trên.**
- **Không được giữ bằng đầu pít-tông, pít-tông, cánh bảo vệ kim, hoặc nắp kim.**
- **Không kéo lại pít-tông bất cứ lúc nào.**
- **Không tháo nắp kim ra khỏi ống tiêm đã điền sẵn cho đến khi bạn sẵn sàng tiêm EPREX của mình.**
- **Tháo nắp kim tiêm khỏi ống tiêm** bằng cách giữ thân và kéo nắp kim ra một cách cẩn thận mà không xoắn nó. Không đẩy pít-tông, chạm vào kim hoặc lắc ống tiêm.
- Không chạm vào các cánh bảo vệ kim để ngăn kim bị che lấp sớm bằng tấm bảo vệ kim.
- **Véo một nếp da** giữa ngón cái và ngón trỏ của bạn. Đừng bóp nó.
- **Đẩy kim vào đầy đủ.**
- **Dùng ngón tay cái đẩy pít-tông ra xa để bơm hết chất lỏng vào.** Đẩy từ từ và đều tay, giữ cho nếp gấp được chèn ép. Bảo vệ kim tiêm sẽ không kích hoạt trừ khi toàn bộ liều được tiêm. **Bạn có thể nghe thấy tiếng lách cách khi bộ phận bảo vệ kim đã được kích hoạt.**
- Khi đẩy pít-tông đi hết mức, hãy lấy kim ra và thả ra khỏi da.
- Từ từ rút ngón tay cái của bạn ra khỏi pít-tông. Để ống tiêm di chuyển lên trên cho đến khi toàn bộ kim được bao phủ bởi bộ phận bảo vệ kim.
- **Khi kim được rút ra khỏi da của bạn, có thể có một chút chảy máu tại chỗ tiêm. Điều này là bình thường. Bạn có thể ấn một miếng gạc sát trùng** trên vị trí tiêm trong vài giây sau khi tiêm.
- **Vứt bỏ ống tiêm đã sử dụng của bạn** trong một thùng chứa an toàn.
- Chỉ uống một liều EPREX từ mỗi ống tiêm. Nếu bất kỳ chất lỏng nào vẫn còn trong ống tiêm sau khi tiêm, ống tiêm phải được vứt bỏ đúng cách, không được sử dụng lại.

Để điều trị thiếu máu liên quan đến khối u ác tính không phải dòng tủy:

Người lớn

Phạm vi nồng độ hemoglobin nên từ 100 đến 120 g / L ở nam giới và phụ nữ và không được vượt quá.

Liều khởi đầu:

Liều khởi đầu khuyến cáo của EPREX là 150 IU / kg dưới dạng tiêm dưới da ba lần mỗi tuần trong 4 tuần.

Tăng liều:

Nếu huyết sắc tố tăng ít nhất 10 g / L (0,62 mmol / L) hoặc số lượng hồng cầu lưới tăng - 40.000 tế bào / microlit cao hơn mức cơ bản sau 4 tuần điều trị, liều nên duy trì ở mức 150 IU / kg. Nếu mức tăng hemoglobin <10 g / L (<0,62 mmol / L) và số lượng hồng cầu lưới tăng <40.000 tế bào / microlit trên mức cơ bản, tăng liều lên 300 IU / kg.

Nếu sau 4 tuần điều trị bổ sung ở 300 IU / kg, huyết sắc tố đã tăng lên - 10 g / L (-0,62 mmol / L) hoặc số lượng hồng cầu lưới đã tăng lên - 40.000 tế bào / microlit liều nên duy trì ở 300 IU / kg. Tuy nhiên, nếu huyết sắc tố tăng <10 g / L (<0,62 mmol / L) và số lượng hồng cầu lưới tăng <40.000 tế bào / microlit so với mức ban đầu, thì khả năng đáp ứng không xảy ra và nên ngừng điều trị.

Nên tránh tốc độ tăng hemoglobin trên 10g / L mỗi 2 tuần hoặc 20g / L mỗi tháng, hoặc mức hemoglobin > 120g / L. Nếu hemoglobin tăng hơn 10 g / L mỗi hai tuần hoặc 20g / L mỗi tháng, hoặc hemoglobin sắp đạt đến 120g / L, hãy giảm liều Epoetin Alfa khoảng 25-50% tùy thuộc vào tốc độ tăng của hemoglobin. Nếu hemoglobin vượt quá 120g / L, ngừng điều trị cho đến khi nó giảm xuống dưới 120g / L và sau đó bắt đầu lại Epoetin Alfa với liều thấp hơn 25% so với liều trước đó.

Bệnh nhân người lớn được lên lịch cho phẫu thuật tự chọn:

Nên sử dụng đường tiêm dưới da.

Chế độ liều khuyến cáo là 600 IU / kg EPREX được tiêm hàng tuần trong ba tuần (Ngày -21, -14 và -7) trước khi phẫu thuật và vào ngày phẫu thuật. Trong trường hợp có nhu cầu y tế để rút ngắn thời gian chuẩn bị trước khi phẫu thuật xuống dưới ba tuần, nên tiêm 300 IU / kg EPREX hàng ngày trong 10 ngày liên tục trước khi phẫu thuật, vào ngày phẫu thuật và trong bốn ngày ngay sau đó. Nên ngừng sử dụng EPREX ngay khi nồng độ hemoglobin đạt 150 g / L trong giai đoạn trước phẫu thuật, ngay cả khi chưa tiêm tất cả các liều EPREX theo kế hoạch.

Bệnh nhân người lớn được phẫu thuật thiếu máu trong Chương trình hiến tặng trước tự thân (ABD):

Đường tĩnh mạch nên được sử dụng. Liều khuyến cáo là 300 - 600 IU / kg hai lần mỗi tuần trong ba tuần, cùng với ít nhất 200 mg sắt nguyên tố đường uống mỗi ngày.

4.3 Chống chỉ định

- EPREX được chống chỉ định ở những bệnh nhân bị tăng huyết áp không kiểm soát được, đã biết nhạy cảm với các sản phẩm có nguồn gốc từ tế bào động vật có vú và / hoặc quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của sản phẩm. Bệnh nhân phát triển bệnh tăng sản hồng cầu đơn thuần (PRCA) sau khi điều trị bằng bất kỳ sản phẩm erythropoietin nào không được nhận EPREX hoặc bất kỳ loại erythropoietin nào khác.
- Chống chỉ định sử dụng EPREX ở những bệnh nhân được lên lịch phẫu thuật chọn lọc (và những người không tham gia vào chương trình gửi trước máu tự thân), được chống chỉ định ở những bệnh nhân bị bệnh mạch vành, động mạch ngoại vi, động mạch cảnh hoặc mạch não nặng, bao gồm cả những bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim gần đây hoặc tai biến mạch máu não.
- Những bệnh nhân phẫu thuật vì bất kỳ lý do gì không thể được điều trị hoặc dự phòng chống huyết khối đầy đủ.
- Tất cả các chống chỉ định liên quan đến chương trình tạo sẵn máu tự thân cần được tôn trọng ở những bệnh nhân được bổ sung EPREX.

4.4 Các cảnh báo đặc biệt và các biện pháp phòng ngừa khi sử dụng

Các biến cố tim mạch và huyết khối / tăng tỷ lệ tử vong

Các biến cố tim mạch và huyết khối như thiếu máu cục bộ và nhồi máu cơ tim, xuất huyết và nhồi máu mạch máu não, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, huyết khối tĩnh mạch sâu, huyết khối động mạch, thuyên tắc phổi, huyết khối võng mạc và tắc mảnh ghép chạy thận nhân tạo đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng thuốc kích thích tạo hồng cầu như EPREX.

Một tỷ lệ gia tăng các biến cố mạch máu huyết khối (TVE) đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân nhận ESA (xem **phần 4.8**) Chúng bao gồm huyết khối tĩnh mạch và động mạch và thuyên tắc (bao gồm một số có kết quả tử vong), chẳng hạn như huyết khối tĩnh mạch sâu, thuyên tắc phổi, huyết khối võng mạc và nhồi máu cơ tim. Ngoài ra, các tai biến mạch máu não (bao gồm nhồi máu não, xuất huyết não và các cơn thiếu máu não thoáng qua) đã được báo cáo.

Nguy cơ TVE được báo cáo nên được cân nhắc cẩn thận với lợi ích thu được từ việc điều trị bằng Epoetin alfa, đặc biệt ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ từ trước.

EPREX và các tác nhân kích thích tạo hồng cầu khác làm tăng nguy cơ tử vong và các biến cố tim mạch nghiêm trọng trong các thử nghiệm lâm sàng có đối chứng khi sử dụng để nhằm mục tiêu hemoglobin trên 120 g / L. Tăng nguy cơ mắc các biến cố huyết khối động mạch và tĩnh mạch nghiêm trọng, bao gồm nhồi máu cơ tim, đột quy, suy tim sung huyết và tắc mạch ghép chạy thận nhân tạo. Tốc độ tăng hemoglobin trên 10 g / L trong 2 tuần cũng có thể góp phần gây ra những nguy cơ này.

Ở tất cả các bệnh nhân, nồng độ hemoglobin nên được theo dõi chặt chẽ do có khả năng tăng nguy cơ biến cố huyết khối tắc mạch và kết quả tử vong khi bệnh nhân được điều trị ở nồng độ hemoglobin cao hơn phạm vi được chỉ định sử dụng.

Tiềm năng yếu tố tăng trưởng / gia tăng sự tiến triển của khối u

Epoetin alfa là một yếu tố tăng trưởng chủ yếu kích thích sản xuất hồng cầu. Giống như tất cả các yếu tố tăng trưởng, có một mối quan tâm lý thuyết rằng epoetin alfa có thể hoạt động như một yếu tố tăng trưởng cho bất kỳ loại khối u nào, đặc biệt là khối u ác tính dòng tủy. Các tác nhân kích thích tăng sinh erythropoiesis (ESA), khi được sử dụng để nhằm mục tiêu hemoglobin lớn hơn 120 g / L, đã rút ngắn thời gian tiến triển của khối u ở những bệnh nhân ung thư đầu và cổ giai đoạn cuối đang được xạ trị. ESA cũng rút ngắn thời gian sống sót ở những bệnh nhân bị ung thư vú di căn đang được hóa trị khi được sử dụng với lượng hemoglobin mục tiêu lớn hơn 120 g / L.

Sử dụng cho bệnh nhân ung thư

Bệnh nhân ung thư điều trị EPREX nên đo nồng độ hemoglobin thường xuyên cho đến khi đạt được mức ổn định và định kỳ sau đó.

ESA là yếu tố tăng trưởng chủ yếu kích thích sản xuất hồng cầu. Các thụ thể erythropoietin có thể được biểu hiện trên bề mặt của nhiều loại tế bào khối u. Như với tất cả các yếu tố tăng trưởng, có một mối lo ngại rằng ESA có thể kích thích sự phát triển của các khối u.

Trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm soát, việc sử dụng EPREX và các ESA khác đã cho thấy:

- Giảm kiểm soát vùng ở những bệnh nhân bị ung thư đầu và cổ giai đoạn cuối đang được xạ trị khi được sử dụng đến mục tiêu hemoglobin lớn hơn 140 g / L,
- Thời gian sống thêm tổng thể rút ngắn và tử vong gia tăng do tiến triển của bệnh sau 4 tháng ở bệnh nhân ung thư vú di căn đang được hóa trị liệu khi được dùng với mục tiêu hemoglobin là 120-140 g / L,
- Một ESA khác (darbepoetin alfa) làm tăng nguy cơ tử vong khi được sử dụng để nhằm mục tiêu đến nồng độ hemoglobin 120 g / L ở những bệnh nhân mắc bệnh ác tính đang hoạt động không điều trị bằng hóa trị và xạ trị. ESA không được chỉ định sử dụng cho bệnh nhân này.

Theo quan điểm trên, quyết định điều trị bằng erythropoietin tái tổ hợp nên dựa trên đánh giá lợi ích - nguy cơ với sự tham gia của từng bệnh nhân, cần tính đến bối cảnh lâm sàng cụ thể. Các yếu tố cần xem xét trong đánh giá này bao gồm: loại khối u và giai đoạn của nó; mức độ thiếu máu; tuổi thọ; môi trường mà bệnh nhân đang được điều trị; và sự ưa thích của bệnh nhân.

Sử dụng cho bệnh nhân suy thận mãn tính

Bệnh nhân suy thận mãn tính đang được điều trị bằng Epoetin alfa phải được đo nồng độ hemoglobin thường xuyên cho đến khi đạt được mức ổn định và định kỳ sau đó.

Ở bệnh nhân suy thận mãn, tốc độ tăng huyết sắc tố nên ở mức xấp xỉ 10 g / L mỗi tháng và không được vượt quá 20 g / L mỗi tháng để giảm thiểu nguy cơ tăng huyết áp. Nên giảm liều khi hemoglobin đạt đến 120 g / L.

Ở bệnh nhân suy thận mạn, nồng độ hemoglobin duy trì không được vượt quá giới hạn trên của khoảng nồng độ hemoglobin mục tiêu theo khuyến cáo trong Liều lượng và Cách dùng. Mức độ huyết sắc tố được nhằm mục tiêu đến 130 g / L hoặc cao hơn có thể liên quan đến nguy cơ mắc các biến cố tim mạch cao hơn, bao gồm cả tử vong.

Bệnh nhân suy thận mãn tính và không đáp ứng đủ hemoglobin với liệu pháp ESA thậm chí có thể có nguy cơ bị các biến cố tim mạch và tử vong cao hơn so với những bệnh nhân khác.

Đã xảy ra huyết khối shunt ở những bệnh nhân chạy thận nhân tạo, đặc biệt ở những người có khuynh hướng hạ huyết áp hoặc những người có lỗ rò động mạch có biểu hiện biến chứng (ví dụ, ứ máu, phình động mạch, v.v.) Nên điều chỉnh shunt sớm và dự phòng huyết khối bằng cách dùng axit acetylsalicylic chẳng hạn. ở những bệnh nhân này.

Tăng kali máu đã được quan sát thấy trong một số trường hợp cá biệt, mặc dù mối quan hệ nhân quả chưa được xác định. Các chất điện giải trong huyết thanh nên được theo dõi ở bệnh nhân suy thận mãn tính. Nếu phát hiện thấy nồng độ kali huyết thanh tăng hoặc giảm, thì ngoài việc điều trị tăng kali huyết thích hợp, nên cân nhắc việc ngừng sử dụng EPREX cho đến khi nồng độ kali huyết thanh đã được điều chỉnh.

Do sự gia tăng thể tích tế bào đóng gói, bệnh nhân chạy thận nhân tạo nhận EPREX thường yêu cầu tăng liều heparin trong quá trình lọc máu. Nếu quá trình khử gan không đạt hiệu quả tối ưu, có thể xảy ra tắc hệ thống lọc máu.

Ở một số bệnh nhân suy thận mãn tính nữ, kinh nguyệt trở lại sau khi điều trị EPREX; Cần thảo luận về khả năng có thai tiềm tàng và đánh giá nhu cầu tránh thai.

Tăng huyết áp

Bệnh nhân tăng huyết áp không kiểm soát được không nên điều trị bằng EPREX; Huyết áp nên được kiểm soát đầy đủ trước khi bắt đầu điều trị. Huyết áp có thể tăng trong khi điều trị thiếu máu bằng EPREX. Khủng hoảng tăng huyết áp với bệnh não và co giật, cần sự chăm sóc ngay lập tức của bác sĩ và chăm sóc y tế tích cực, cũng đã xảy ra trong quá trình điều trị EPREX ở những bệnh nhân có huyết áp thấp hoặc bình thường trước đó. Cần đặc biệt chú ý đến những cơn đau đầu đột ngột giống như đau nửa đầu như một dấu hiệu cảnh báo có thể xảy ra (xem **phần 4.8**). Cần đặc biệt chú ý theo dõi và kiểm soát chặt chẽ huyết áp ở những bệnh nhân được điều trị bằng EPREX. Trong khi điều trị EPREX, bệnh nhân nên được thông báo về tầm quan trọng của việc tuân thủ điều trị tăng huyết áp và hạn chế chế độ ăn uống. Nếu huyết áp khó kiểm soát sau khi bắt đầu các biện pháp thích hợp, nên giảm liều EPREX hoặc tạm thời ngừng cho đến khi hemoglobin bắt đầu giảm (xem **phần 4.2**).

Bất sản tế bào hồng cầu đơn thuần

Bất sản hồng cầu đơn thuần qua trung gian kháng thể (PRCA) (giảm nguyên bào hồng cầu) đã được báo cáo sau khi điều trị bằng erythropoietins. Hầu hết các trường hợp PRCA liên quan đến EPREX xảy ra ở những bệnh nhân được tiêm dưới da (SC). Đường SC chỉ nên được sử dụng khi không có sẵn đường truyền tĩnh mạch (IV). Các trường hợp cũng hiếm khi được báo cáo ở những bệnh nhân bị viêm gan C được điều trị bằng interferon và ribavirin, khi ESA được sử dụng đồng thời. ESA không được chấp thuận trong việc quản lý bệnh thiếu máu liên quan đến viêm gan C.

Trong hầu hết các bệnh nhân PRCA này, kháng thể với erythropoietins đã được báo cáo. Ở những bệnh nhân đột ngột không có hiệu quả, nguyên nhân điển hình của không đáp ứng nên được điều tra. Nếu không xác định được nguyên nhân, cần xem xét kiểm tra tủy xương.

Nếu được chẩn đoán là bất sản tế bào hồng cầu đơn thuần (PRCA), phải ngừng EPREX ngay lập tức và xét nghiệm tìm kháng thể erythropoietin. Nếu phát hiện kháng thể với erythropoietin, bệnh nhân không nên chuyển sang sản phẩm ESA khác vì các kháng thể kháng erythropoietin phản ứng chéo với ESA khác. Các nguyên nhân khác của bất sản tế bào hồng cầu đơn thuần nên được loại trừ và điều trị thích hợp.

Co giật

EPREX nên được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân bị động kinh, tiền sử co giật hoặc các tình trạng y tế liên quan đến khuynh hướng hoạt động co giật như nhiễm trùng thần kinh trung ương và di căn não.

Bổ sung sắt

Các nguyên nhân khác gây thiếu máu (sắt, folate hoặc Vitamin B₁₂ thiếu hụt, nhiễm độc nhôm, nhiễm trùng hoặc viêm, mất máu, tan máu và xơ hóa tủy xương do bất kỳ nguồn gốc nào) nên được đánh giá và điều trị trước khi bắt đầu điều trị bằng EPREX, và khi quyết định tăng liều. Trong hầu hết các trường hợp, giá trị ferritin trong huyết thanh giảm đồng thời với sự gia tăng thể tích tế bào được đóng gói. Để đảm bảo đáp ứng tối ưu với EPREX, cần đảm bảo dự trữ sắt đầy đủ và bổ sung sắt nếu cần thiết:

- Đối với bệnh nhân suy thận mãn, khuyến cáo bổ sung sắt (sắt nguyên tố 200-300 mg / ngày cho người lớn và 100-200 mg / ngày cho trẻ em) nếu nồng độ ferritin huyết thanh dưới 100 ng / mL.
- Đối với bệnh nhân ung thư, khuyến cáo bổ sung sắt (sắt nguyên tố 200-300 mg / ngày uống) nếu độ bão hòa truyền dưới 20%.
- Đối với bệnh nhân trong chương trình tiền sinh tự thân, nên bổ sung sắt (sắt nguyên tố 200 mg / ngày bằng đường uống) vài tuần trước khi bắt đầu điều trị bằng tiền tự thân để đạt được lượng dự trữ sắt cao trước khi bắt đầu điều trị EPREX và trong suốt quá trình điều trị EPREX .
- Đối với những bệnh nhân được lên lịch cho phẫu thuật chỉnh hình tự chọn lớn, nên bổ sung sắt (sắt nguyên tố 200mg / ngày bằng đường uống) trong suốt quá trình điều trị EPREX. Nếu có thể, nên bổ sung sắt trước khi bắt đầu điều trị EPREX để đạt được lượng sắt dự trữ đầy đủ.

Chung

EPREX nên được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân bị tăng huyết áp từ trước, bệnh mạch máu thiếu máu cục bộ, động kinh, tiền sử co giật hoặc các tình trạng y tế có liên quan đến hoạt động co giật như nhiễm trùng thần kinh trung ương và di căn não.

Tính an toàn và hiệu quả của epoetin alfa chưa được xác định ở những bệnh nhân mắc các bệnh huyết học tiềm ẩn (ví dụ như thiếu máu tan máu, bệnh hồng cầu hình liềm, thalassemia, rối loạn chuyển hóa).

Các chất kích thích tăng sinh erythropoiesis (ESA) không nhất thiết phải tương đương. Vì vậy, cần nhấn mạnh rằng chỉ nên chuyển bệnh nhân từ một ESA này (chẳng hạn như EPREX) sang một ESA khác khi có sự cho phép của bác sĩ điều trị.

Có thể có sự tăng trung bình phụ thuộc vào liều lượng tiểu cầu, trong giới hạn bình thường, trong khi điều trị bằng Epoetin alfa. Điều này sẽ thoái lui trong quá trình tiếp tục điều trị. Ngoài ra, tăng tiểu cầu trên mức bình thường đã được báo cáo. Khuyến cáo rằng số lượng tiểu cầu nên được theo dõi thường xuyên trong 8 tuần đầu điều trị.

Rất hiếm khi quan sát thấy đợt cấp của rối loạn chuyển hóa porphyrin ở bệnh nhân suy thận mạn được điều trị bằng EPREX. EPREX không gây tăng bài tiết chất chuyển hóa porphyrin qua nước tiểu ở người tình nguyện bình thường, ngay cả khi có đáp ứng tạo hồng cầu nhanh. Tuy nhiên, EPREX nên được sử dụng thận trọng cho những bệnh nhân đã biết rối loạn chuyển hóa porphyrin.

Tăng axit uric huyết thanh có thể xảy ra ở những bệnh nhân có huyết sắc tố tăng hơn khoảng 20 g / L mỗi tháng. Do đó, nên thận trọng khi sử dụng EPREX cho những bệnh nhân có tiền sử bệnh gút.

EPREX cũng nên được sử dụng thận trọng cho bệnh nhân suy gan mãn tính. Chế độ an toàn và liều lượng của EPREX chưa được thiết lập khi có rối loạn chức năng gan. Do giảm chuyển hóa, bệnh nhân rối loạn chức năng gan có thể bị tăng tạo hồng cầu với EPREX.

Các phản ứng phỏng rộp và tróc da bao gồm hồng ban đa dạng và Hội chứng Stevens-Johnson (SJS) / hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN), đã được báo cáo ở một số ít bệnh nhân được điều trị bằng EPREX. Ngừng điều trị EPREX ngay lập tức nếu nghi ngờ có phản ứng da nghiêm trọng, chẳng hạn như SJS / TEN.

Nắp kim trên ống tiêm chứa đầy EPREX chứa cao su tự nhiên khô (một dẫn xuất của mủ cao su), có thể gây phản ứng dị ứng ở những người nhạy cảm với cao su.

Thẩm tách thận

Điều chỉnh tình trạng thiếu máu bằng EPREX dường như không ảnh hưởng đến hiệu quả lọc máu. Tuy nhiên, sự gia tăng cảm giác thèm ăn có thể dẫn đến tăng lượng kali và tăng kali huyết ở cả bệnh nhân lọc máu và trước khi lọc máu. Điều này và những thay đổi khác trong hóa học huyết thanh nên được quản lý bằng thay đổi chế độ ăn uống và sửa đổi đơn thuốc lọc máu, nếu thích hợp.

Các chất điện giải trong huyết thanh nên được theo dõi ở bệnh nhân suy thận mãn tính. Nếu phát hiện nồng độ kali huyết thanh tăng (hoặc giảm), nên cân nhắc ngừng điều trị epoetin alfa cho đến khi tình trạng tăng kali huyết đã được điều chỉnh.

Trong một số nghiên cứu độc tính tiền lâm sàng ở chó và chuột, nhưng không ở khỉ, liệu pháp epoetin alfa (rch) có liên quan đến xơ hóa tủy xương cận lâm sàng. Xơ hóa tủy xương là một biến chứng đã biết của suy thận mãn tính ở người và có thể liên quan đến cường cận giáp thứ phát hoặc các yếu tố chưa rõ. Tỷ lệ xơ hóa tủy xương không tăng trong một nghiên cứu về bệnh nhân lọc máu được điều trị bằng EPREX trong 12-19 tháng so với tỷ lệ xơ hóa tủy xương ở nhóm bệnh nhân lọc máu không được điều trị bằng EPREX đối chứng. Trong một nghiên cứu kéo dài 13 tuần, những con chó được điều trị tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch với 80, 240 hoặc 520 IU / kg / ngày. Phần lớn số chó được điều trị tiêm dưới da và 50% số chó được điều trị bằng đường tĩnh mạch bị thiếu máu có hoặc không kèm theo giảm sản tủy xương.

Sử dụng trong phẫu thuật

Thiếu máu có thể điều chỉnh được nên được điều tra và điều trị thích hợp trước khi xem xét điều trị bằng EPREX trước khi phẫu thuật chọn lọc.

Ở những bệnh nhân có hemoglobin cơ bản > 130 g / L (8,1 mmol / L), không thể loại trừ khả năng điều trị EPREX có thể làm tăng nguy cơ biến cố mạch máu huyết khối sau phẫu thuật. Do đó, nó không nên được sử dụng cho những bệnh nhân có huyết sắc tố cơ bản > 130 g / L (8,1 mmol / L).

Tất cả các biện pháp phòng ngừa đặc biệt liên quan đến các chương trình tiền hiến tặng tự thân, đặc biệt là thay thế thể tích định kỳ, cần được tôn trọng.

Thực hành quản lý máu tốt luôn phải được áp dụng trong môi trường phẫu thuật.

Sử dụng ở trẻ em

Hiệu quả: Các thử nghiệm lâm sàng của EPREX ở trẻ em đã hỗ trợ các tác dụng sau - điều chỉnh tình trạng thiếu máu; giảm hoặc loại bỏ các yêu cầu truyền máu; cải thiện xu hướng chảy máu trong uraemia; tăng cân và thèm ăn; và giảm các kháng thể gây độc tế bào. Các tác động có thể xảy ra nhưng không thể kết luận là cải thiện khả năng tập thể dục và các tác động tim mạch ngắn hạn. Chưa chứng minh được tác dụng lâu dài đối với tim mạch, ảnh hưởng đến tốc độ tăng trưởng, cải thiện triển vọng ghép thận và cải thiện chất lượng cuộc sống.

Sự an toàn: Thông tin không đầy đủ có sẵn, đặc biệt là về tốc độ thay đổi của huyết sắc tố và huyết áp.

Liều lượng: Dữ liệu hiện có hỗ trợ liều 25 IU / kg ba lần một tuần thay vì 50 IU / kg ba lần một tuần.

4.5 Tương tác với các loại thuốc khác và các dạng tương tác khác

Không có tương tác thuốc có ý nghĩa lâm sàng nào được biết đến, nhưng tác dụng của epoetin alfa (rch) có thể được tăng cường khi sử dụng đồng thời một tác nhân gây nôn như sulfat sắt khi có tình trạng thiếu hụt.

Thuốc làm giảm tạo hồng cầu có thể làm giảm đáp ứng với epoetin alfa (rch).

Không có bằng chứng nào chỉ ra rằng điều trị bằng epoetin alfa (rch) làm thay đổi sự chuyển hóa của các loại thuốc khác. Tuy nhiên, vì cyclosporin liên kết với RBC nên có khả năng xảy ra tương tác thuốc. Nếu epoetin alfa (rch) được dùng đồng thời với cyclosporin, cần theo dõi nồng độ cyclosporin trong máu và điều chỉnh liều cyclosporin khi hematocrit tăng.

Không có bằng chứng nào cho thấy có sự tương tác giữa epoetin alfa (rch) và G-CSF hoặc GM-CSF liên quan đến sự phân biệt huyết học hoặc sự tăng sinh của các mẫu sinh thiết khối *utrong ống nghiệm*.

Ở những bệnh nhân bị ung thư vú di căn, việc dùng đồng thời epoetin alfa 40.000 IU / mL dưới da với trastuzumab (6 mg / kg) không ảnh hưởng đến dược động học của trastuzumab.

4.6 Khả năng sinh sản, mang thai và cho con bú

Thai kỳ

Thuốc được phân loại là Loại B3. EPREX chỉ nên được dùng trong thời kỳ mang thai khi thực sự cần thiết và nếu lợi ích có thể mang lại cho thai nhi. Người ta không biết liệu Epoetin alfa (rch) có đi qua nhau thai hay không hoặc liệu nó có thể gây hại cho thai nhi khi dùng cho phụ nữ mang thai. Các nghiên cứu trên động vật cho thấy không có bằng chứng về hoạt tính gây quái thai ở chuột hoặc thỏ ở liều lượng Epoetin alfa (rch) lên đến 55 IU / kg / ngày tiêm tĩnh mạch. Tuy nhiên, tiêm tĩnh mạch Epoetin alfa (rch) ở liều 20-500 IU / kg / ngày trên chuột cống làm giảm khả năng sinh sản, tăng rụng trứng trước và sau khi làm tổ, giảm trọng lượng thai và chậm phát triển.

Ở những bệnh nhân phẫu thuật có thai hoặc đang cho con bú tham gia vào chương trình tạo sản máu tự thân, việc sử dụng EPREX không được khuyến khích.

Cho con bú

Chỉ nên dùng EPREX trong thời kỳ cho con bú khi thật cần thiết. Người ta không biết liệu Epoetin alfa (rch) có bài tiết qua sữa mẹ hay không hoặc liệu nó có thể gây hại cho trẻ sơ sinh khi dùng cho phụ nữ đang cho con bú. Tiêm tĩnh mạch thuốc cho chuột đang cho con bú với liều 500 IU / kg / ngày làm cho chuột con chậm phát triển và tăng trưởng.

4.7 Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và sử dụng máy móc

Do nguy cơ tăng huyết áp trong giai đoạn đầu điều trị EPREX, bệnh nhân suy thận mãn tính nên thận trọng khi thực hiện các hoạt động nguy hiểm tiềm tàng, chẳng hạn như lái xe hoặc vận hành máy móc, cho đến khi liều duy trì tối ưu của EPREX đã được thiết lập.

4.8 Tác dụng không mong muốn

Phản ứng có hại của thuốc thường xuyên nhất trong khi điều trị với Epoetin alfa là tăng huyết áp phụ thuộc vào liều lượng hoặc làm trầm trọng thêm tình trạng tăng huyết áp hiện có. Theo dõi huyết áp nên được thực hiện, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị. Các phản ứng có hại của thuốc xảy ra thường xuyên nhất được quan sát thấy trong các thử nghiệm lâm sàng của EPREX là tiêu chảy, buồn nôn, nôn, sốt và nhức đầu. Bệnh giống cúm có thể xảy ra đặc biệt khi bắt đầu điều trị.

Một tỷ lệ gia tăng các biến cố mạch máu huyết khối (TVE), đã được quan sát thấy ở những bệnh nhân nhận ESA (Xem 4.4).

Các phản ứng quá mẫn, bao gồm các trường hợp phát ban (bao gồm mào đay, phản ứng phản vệ và phù mạch đã được báo cáo.

Khủng hoảng tăng huyết áp với bệnh não và co giật, cần sự chăm sóc ngay lập tức của bác sĩ và chăm sóc y tế tích cực, cũng đã xảy ra trong quá trình điều trị bằng Epoetin alfa ở những bệnh nhân có huyết áp thấp hoặc bình thường trước đó. Cần đặc biệt chú ý đến những cơn đau nửa đầu đột ngột như dao đâm là tín hiệu cảnh báo có thể xảy ra.

Kinh nghiệm thử nghiệm lâm sàng

Trong tổng số 3559 đối tượng trong 27 nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, giả dược hoặc tiêu chuẩn của các nghiên cứu được kiểm soát chăm sóc, hồ sơ an toàn tổng thể của EPREX đã được đánh giá trên 2136 đối tượng thiếu máu. Bao gồm 228 đối tượng CRF được điều trị bằng Epoetin alfa trong 4 nghiên cứu suy thận mãn tính (2 nghiên cứu trong thẩm tách trước [N = 131 đối tượng tiếp xúc với CRF chưa chạy thận] và 2 trong lọc máu [N = 97 đối tượng tiếp xúc với CRF khi lọc máu]); 1.404 ung thư tiếp xúc đối tượng trong 16 nghiên cứu về tình trạng thiếu máu do hóa trị liệu; 144 đối tượng bị phơi nhiễm trong 4 nghiên cứu về nhiễm HIV; 147 đối tượng bị phơi nhiễm trong 2 nghiên cứu về hiến máu tự thân; và 213 đối tượng bị phơi nhiễm trong 1 nghiên cứu ở môi trường phẫu thuật. Phản ứng có hại của thuốc được báo cáo bởi -1 % đối tượng được điều trị bằng epoetin alfa trong những thử nghiệm này được hiển thị trong **Bảng 1**.

Bảng 1: Tóm tắt các phản ứng có hại của thuốc được báo cáo bởi ≥1% đối tượng trong các thử nghiệm đăng ký lâm sàng với EPREX.

Hệ thống / Lớp Organ Phản ứng có hại của thuốc	CRF		Ung thư		HIV		ABD		Ca phẫu thuật				
	Chạy thân nhân tạo		Lọc máu		Không ESA		EPO Giả dược EPO		Không ESA		EPO giả dược		
	EPO giả dược	EPO giả dược	EPO		Không ESA	EPO Giả dược EPO	EPO	Không ESA	EPO giả dược	EPO giả dược			
	N = 131	N = 79	N = 97	N = 46	N = 1404	N = 930	N = 144	N = 153	N = 147	N = 112	N = 213	N = 103	n (%)
	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Rối loạn tiêu hóa													
Buồn nôn	14 (11)	10 (13)	23 (24)	13 (28)	265 (19)	193 (21)	36 (25)	39 (25)	26 (18)	11 (10)	96 (45)	46 (45)	
Bệnh tiêu chảy	16 (12)	8 (10)	7 (7)	4 (9)	168 (12)	102 (11)	43 (30)	51 (33)	5 (3)	7 (6)	18 (8)	12 (12)	
Nôn mửa	12 (9)	6 (8)	9 (9)	8 (17)	173 (12)	134 (14)	21 (15)	24 (16)	7 (5)	1 (<1)	36 (17)	14 (14)	
Các rối loạn chung và tình trạng của cơ sở quản lý													
Ớn lạnh	6 (5)	2 (3)	10 (10)	3 (7)	33 (2)	32 (3)	5 (3)	14 (9)	8 (5)	4 (4)	12 (6)	1 (<1)	
Bệnh cúm	1 (1)	NR	9 (9)	6 (13)	23 (2)	10 (1)	3 (2)	1 (<1)	4 (3)	1 (<1)	1 (<1)	NR	
Phản ứng tại chỗ tiêm	14 (11)	16 (20)	1 (1)	NR	42 (3)	31 (3)	14 (10)	13 (9)	NR	1 (<1)	39 (18)	19 (18)	
Pyrexia	4 (3)	4 (5)	9 (9)	6 (13)	189 (13)	130 (14)	61 (42)	52 (34)	7 (5)	3 (3)	37 (17)	27 (26)	
Phù ngoại vi	9 (7)	10 (13)	NR	NR	72 (5)	34 (4)	7 (5)	5 (3)	2 (1)	2 (2)	14 (7)	4 (4)	
Rối loạn chuyển hóa và dinh dưỡng													
Tăng kali máu	3 (2)	3 (4)	10 (10)	2 (4)	2 (<1)	2 (<1)	NR	NR	NR	NR	NR	1 (<1)	
Rối loạn cơ xương và mô liên kết													
Đau khớp	16 (12)	6 (8)	23 (24)	3 (7)	45 (3)	43 (5)	5 (3)	11 (7)	3 (2)	3 (3)	5 (2)	3 (3)	
Đau xương	1 (<1)	NR	6 (6)	1 (2)	47 (3)	26 (3)	3 (2)	NR	NR	1 (<1)	1 (<1)	NR	
Đau cơ	3 (2)	1 (1)	6 (6)	NR	46 (3)	25 (3)	8 (6)	9 (6)	2 (1)	3 (3)	2 (<1)	NR	
Đau ở các chi	7 (5)	7 (9)	15 (15)	2 (4)	37 (3)	19 (2)	10 (7)	13 (8)	6 (4)	2 (2)	7 (3)	4 (4)	
Rối loạn hệ thần kinh													
Sự chuyển động	1 (<1)	2 (3)	2 (2)	NR	12 (<1)	4 (<1)	2 (1)	2 (1)	NR	NR	NR	NR	
Đau đầu	22 (17)	14 (18)	33 (34)	20 (43)	98 (7)	50 (5)	28 (19)	32 (21)	17 (12)	16 (14)	25 (12)	9 (9)	
Rối loạn hô hấp, lồng ngực và trung thất													
Ho	5 (4)	1 (1)	9 (9)	8 (17)	98 (7)	66 (7)	37 (26)	22 (14)	2 (1)	2 (2)	10 (5)	NR	
Xử lý tắc nghẽn đường	NR	NR	9 (9)	2 (4)	NR	NR	1 (<1)	NR	NR	NR	NR	NR	

Hệ thống / Lớp Organ	<u>CRF</u>				<u>Ung thư</u>		<u>HIV</u>		<u>ABD</u>		<u>Ca phẫu thuật</u>	
	<u>Chạy thân nhân tạo</u>		<u>Lọc máu</u>		EPO	Không ESA	EPO	Giả dược	EPO	Không ESA	EPO	Giả dược
	EPO giả dược	EPO giả dược	EPO	EPO								
	N = 131	N = 79	N = 97	N = 46	N = 1404	N = 930	N = 144	N = 153	N = 147	N = 112	N = 213	N = 103
Phản ứng có hại của thuốc	N (%)	N (%)	N (%)	n (%)	n (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
Rối loạn da và mô dưới da												
Phát ban ^{một}	8 (6)	6 (8)	11 (11)	2 (4)	93 (7)	47 (5)	36 (25)	19 (12)	3 (2)	2 (2)	8 (4)	2 (2)
Rối loạn mạch máu												
Thuyên tắc mạch và huyết khối ^b	2 (2)	NR	15 (15)	2 (4)	76 (5)	33 (4)	7 (5)	1 (<1)	6 (4)	3 (3)	18 (8)	6 (6)
Huyết khối tĩnh mạch sâu	NR	NR	NR	NR	24 (2)	6 (<1)	NR	NR	2 (1)	2 (2)	10 (5)	3 (3)
Huyết khối	NR	NR	4 (4)	1 (2)	18 (1)	6 (<1)	NR	NR	2 (1)	NR	3 (1)	NR
Tăng huyết áp ^c	35 (27)	20 (25)	32 (33)	5 (11)	43 (3)	24 (3)	3 (2)	4 (3)	NR	2 (2)	23 (11)	9 (9)

ADB = hiến máu tự thân; NR = không được báo cáo;

^{một}Phát ban bao gồm mày đay và phù mạch

^bBao gồm các biến cố động mạch và tĩnh mạch, gây tử vong và không gây tử vong, chẳng hạn như huyết khối tĩnh mạch sâu, thuyên tắc phổi, huyết khối võng mạc, huyết khối động mạch (bao gồm cả cơ tim nhồi máu), tai biến mạch máu não (tức là đột quỵ bao gồm nhồi máu não và xuất huyết não), cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua và huyết khối shunt (bao gồm cả thiết bị lọc máu) và huyết khối trong bệnh phình động mạch shunt tĩnh mạch

^cTăng huyết áp bao gồm khủng hoảng tăng huyết áp và bệnh não do tăng huyết áp

Kinh nghiệm sau tiếp thị

Các phản ứng có hại của thuốc được xác định trong trải nghiệm sau khi đưa ra thị trường với epoetin alfa được bao gồm trong **ban 2**. Trong bảng, các tần số được cung cấp theo quy ước sau:

Rất phổ biến	-1/10
Phổ thông	-1/100 và <1/10
Không phổ biến	-1 / 1.000 và <1/100
Hiếm	-1 / 10.000, <1 / 1.000
Rất hiếm	<1 / 10.000, bao gồm các báo cáo riêng biệt

Bất sản tế bào hồng cầu đơn thuần qua trung gian kháng thể rất hiếm khi được báo cáo (<1 / 10.000 trường hợp mỗi năm bệnh nhân) sau nhiều tháng đến nhiều năm điều trị bằng EPREX.

Bảng 2. Các phản ứng có hại của thuốc được xác định trong quá trình hậu tiếp thị Trải nghiệm với EPREX theo Danh mục tần suất được ước tính từ Tỷ lệ báo cáo tự phát

Hệ thống / Lớp Organ	
<i>Tình thường xuyên</i>	Phản ứng có hại của thuốc
Rối loạn hệ thống bạch huyết và máu	
<i>Rất hiếm</i>	Erythropoietin Tế bào đỏ nguyên chất tăng sản qua trung gian kháng thể Tăng tiểu cầu

Báo cáo các phản ứng phụ nghi ngờ:

Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ sau khi cho phép dùng thuốc là rất quan trọng. Nó cho phép tiếp tục theo dõi cân bằng lợi ích / nguy cơ của thuốc. Các chuyên gia chăm sóc sức khỏe được yêu cầu báo cáo bất kỳ phản ứng phụ nghi ngờ nào <https://nzphvc.otago.ac.nz/reporting/>.

4.9 Quá liều

Đáp ứng với EPREX liên quan đến liều lượng và cá nhân. Trong trường hợp đáp ứng tạo hồng cầu quá mức do dùng quá liều EPREX, nên ngừng dùng thuốc và có thể xem xét phẫu thuật cắt bỏ tĩnh mạch. Chăm sóc hỗ trợ nên được cung cấp cho các trường hợp tăng huyết áp hoặc co giật có thể liên quan đến quá liều với epoetin alfa (rch).

Để được tư vấn về cách xử trí quá liều, vui lòng liên hệ với Trung tâm Chống độc Quốc gia qua số 0800 POISON (0800 764766).

5. TÍNH CHẤT DƯỢC LỰC HỌC

5.1 Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: chống thiếu máu, mã ATC: B03XA01.

Cơ chế hoạt động

Erythropoietin (EPO) là một loại hormone glycoprotein được sản xuất chủ yếu bởi thận để đáp ứng với tình trạng thiếu oxy và là chất điều hòa chính của quá trình sản xuất hồng cầu (RBC). EPO tham gia vào tất cả các giai đoạn phát triển của hồng cầu, và có tác dụng chính ở cấp độ tiền chất của hồng cầu. Sau khi EPO liên kết với thụ thể bề mặt tế bào của nó, nó sẽ kích hoạt các con đường dẫn truyền tín hiệu can thiệp vào quá trình apoptosis và kích thích tăng sinh tế bào hồng cầu. EPO người tái tổ hợp (Epoetin alfa), được biểu hiện trong tế bào buồng trứng chuột đồng Trung Quốc (rch), có trình tự 165 axit amin giống với chuỗi EPO trong nước tiểu của người; hai là không thể phân biệt được dựa trên các xét nghiệm chức năng. Trọng lượng phân tử biểu kiến của erythropoietin là 32.000 đến 40.000 dalton.

5.2 Đặc tính dược động học

Erythropoietin kích thích tạo hồng cầu ở những bệnh nhân thiếu máu bị suy thận mãn tính trong đó quá trình sản xuất nội sinh của erythropoietin bị suy giảm. Do thời gian tạo hồng cầu kéo dài - vài ngày để các tiền thân hồng cầu trưởng thành và được giải phóng vào tuần hoàn

- Sự gia tăng đáng kể về mặt lâm sàng của hemoglobin thường không được quan sát thấy trong vòng chưa đầy hai tuần và có thể cần đến mười tuần ở một số bệnh nhân.

Đo epoetin alfa (rch) sau khi tiêm tĩnh mạch cho thấy 10% bài tiết qua thận với các đường thải trừ chính không được xác định. Sau khi tiêm tĩnh mạch, thời gian bán hủy trung bình ở người tình nguyện bình thường dao động từ 4,0 đến 6,1 giờ và ở bệnh nhân suy thận mãn tính từ 6,5 đến 9,3 giờ. Sau khi tiêm dưới da, nồng độ trong huyết thanh thấp hơn nhiều so với nồng độ đạt được sau khi tiêm IV; nồng độ tăng chậm và đạt đỉnh trong khoảng từ 12 đến 18 giờ sau khi dùng liều. Đỉnh luôn thấp hơn nhiều so với đỉnh đạt được bằng cách sử dụng đường IV (khoảng 1/5 giá trị). Sau khi tiêm dưới da, nồng độ erythropoietin huyết thanh vẫn tăng trên mức cơ bản trong khoảng 72 giờ. Không có tích lũy khi sử dụng liều lượng ba lần hàng tuần: các mức vẫn như cũ, liệu chúng được xác định 24 giờ sau lần tiêm đầu tiên hay 24 giờ sau lần tiêm cuối cùng. Thời gian bán thải khó đánh giá đối với đường tiêm dưới da và ước tính khoảng 24 giờ. Sinh khả dụng của erythropoietin tiêm dưới da thấp hơn nhiều so với tiêm tĩnh mạch: khoảng 20-30%. Không có thông tin nào có sẵn ở người trẻ và người già. Do giảm chuyển hóa, bệnh nhân rối loạn chức năng gan có thể bị tăng tạo hồng cầu với EPREX.

ESA là yếu tố tăng trưởng chủ yếu kích thích sản xuất hồng cầu. Các thụ thể erythropoietin có thể được biểu hiện trên bề mặt của nhiều loại tế bào khối u.

5.3 Dữ liệu an toàn tiền lâm sàng

Sinh ung thư, đột biến gen

Các nghiên cứu về khả năng gây ung thư trong thời gian dài đã không được thực hiện. Có nhiều báo cáo mâu thuẫn trong tài liệu về việc liệu erythropoietins có thể đóng một vai trò như chất tăng sinh khối u hay không. Các báo cáo này, dựa trên *trong ống nghiệm* phát hiện từ các mẫu khối u ở người, có ý nghĩa không chắc chắn trong tình huống lâm sàng. Trong một loạt các xét nghiệm tiêu chuẩn về khả năng gây đột biến gen, Epoetin alfa (rch) không gây ra đột biến gen hoặc gây tổn thương nhiễm sắc thể.

6. CÁC THÀNH PHẦN DƯỢC LIỆU

6.1 Danh sách tá dược

Natri clorua

Một bazơ natri photphat dihydrat Di

bazơ odi photphat dihydrat Natri xitrat

*

Glycine

Polysorbate 80

Nước cho tiêm

* *đệm trong chất ma túy số lượng lớn epoetin alfa*

6.2 Sự không tương thích

Trong trường hợp không có các nghiên cứu về khả năng tương thích, thuốc này không được trộn lẫn với các loại thuốc khác.

6.3 Thời hạn sử dụng

EPREX 1.000 IU / dung dịch 0,5 mL để tiêm trong ống tiêm chứa sẵn - 18 tháng.
EPREX 2.000 IU / dung dịch 0,5 mL để tiêm trong ống tiêm chứa sẵn - 18 tháng.
EPREX 3.000 IU / dung dịch 0,3 mL để tiêm trong ống tiêm chứa sẵn - 24 tháng.
EPREX 4.000 IU / dung dịch 0,4 mL để tiêm trong ống tiêm chứa sẵn - 24 tháng.
EPREX 5.000 IU / dung dịch 0,5 mL để tiêm trong ống tiêm chứa sẵn - 24 tháng.
EPREX 6.000 IU / 0,6 mL dung dịch để tiêm trong ống tiêm chứa sẵn - 24 tháng.
EPREX 8.000 IU / 0,8 mL dung dịch để tiêm trong ống tiêm chứa sẵn - 24 tháng.
EPREX 10.000 IU / dung dịch 1,0 mL để tiêm trong ống tiêm chứa sẵn - 18 tháng.
Dung dịch EPREX 20.000 IU / 0,5 mL để tiêm trong ống tiêm chứa đầy sẵn - 18 tháng
EPREX 30.000 IU / 0,75 mL dung dịch để tiêm trong ống tiêm đổ đầy sẵn - 18 tháng
EPREX 40.000 IU / 1.

6.4 Các biện pháp phòng ngừa đặc biệt khi bảo quản

Bảo quản ở 2 ° C đến 8 ° C. Phạm vi nhiệt độ này nên được duy trì chặt chẽ cho đến khi sử dụng cho bệnh nhân. Không đóng băng hoặc lắc.

Lưu trữ trong gói ban đầu để tránh ánh sáng.

Khi sản phẩm sắp được sử dụng, có thể lấy sản phẩm ra khỏi tủ lạnh và bảo quản ở nhiệt độ phòng (dưới 25 ° C) trong thời gian tối đa là bảy ngày.

6.5 Bản chất và nội dung của vật chứa

Bơm tiêm chứa đầy sẵn (thủy tinh loại I) với pít tông (cao su có mặt Teflon) và kim có tấm chắn kim (cao su có vỏ bọc bằng polypropylene) và thiết bị bảo vệ kim PROTECS™ (polycarbonate) được gắn vào ống tiêm.

Nắp kim chứa cao su tự nhiên khô (một dẫn xuất của mủ cao su). **phần 4.4.**

1.000 IU / 0,5mL; 2.000 IU / 0,5mL; 3.000 IU / 0,3mL; 4.000 IU / 0,4mL; 5.000 IU / 0,5mL; 6.000 IU / 0,6mL; 8.000 IU / 0,8mL; 20.000 IU / 0,5mL, 30.000IU / 0,75mL và 10.000 IU / 1,0mL: trong hộp 6 ống tiêm đã được làm đầy sẵn.

40.000 IU / 1,0mL trong hộp 1 ống tiêm chứa sẵn. Không phải tất cả các độ

mạnh và / hoặc kích thước gói đều có thể được bán trên thị trường.

6.6 Các biện pháp phòng ngừa đặc biệt đối với việc thải bỏ và xử lý khác

Sản phẩm không nên được sử dụng và bỏ đi

- nếu con dấu bị hỏng,
- nếu chất lỏng có màu hoặc bạn có thể thấy các hạt nổi trong đó,
- nếu bạn biết, hoặc nghĩ rằng nó có thể đã vô tình bị đóng băng, hoặc
- nếu có sự cố về điện lạnh.

Mọi chất thải phải được xử lý theo yêu cầu của địa phương. Sản phẩm chỉ sử dụng một lần.

Các ống tiêm đã được điền sẵn được gắn với PROTECS™ thiết bị bảo vệ kim để tránh bị thương do kim đâm sau khi sử dụng. Thông tin về Thuốc dành cho Người tiêu dùng EPREX bao gồm các hướng dẫn đầy đủ về việc sử dụng và xử lý các ống tiêm chứa sẵn. Xem **phần 4.2.**

7. LỊCH THUỐC

Thuốc theo toa.

8. NHÀ TÀI TRỢ

Janssen-Cilag (New Zealand) Ltd

Auckland, NEW ZEALAND

Điện thoại: 0800 800 806

Fax: (09) 588 1398

Email: medinfo @ janau.jnj.com

9. NGÀY PHÊ DUYỆT ĐẦU TIÊN

Ngày 13 tháng 10 năm 1997 (1.000 IU / 0,5mL; 2.000 IU / 0,5mL; 3.000 IU / 0,3mL; 4.000 IU / 0,4mL; 5.000 IU / 0,5mL; 6.000 IU / 0,6mL; 8000 IU / 0,8mL; 10.000 IU / 1,0 mL) và ngày 6 tháng 5 năm 1999 (20.000 IU / 0,5mL, 40.000 IU / 1mL) và ngày 12 tháng 2 năm 2009 (30.000IU / 0,75mL).

10. NGÀY XEM LẠI VẤN BẢN

3 tháng 12 năm 2021

Bảng tóm tắt các thay đổi

Tiết diện	Tóm tắt thông tin mới
4.2	Bổ sung các tuyên bố đề phòng để bác sĩ cung cấp hướng dẫn cho bệnh nhân / người chăm sóc về cách tiêm dưới da và cách xử lý sản phẩm an toàn