



εντός του επιμνημόυ είρους. Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα των ηλεκτρολυτών στον ορό. Εάν αυξηθούν αυξημένα (ή αυξανόμενα) επίπεδα καλίου στον ορό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η διακοπή της χορήγησης της ερσρεΐν αλφα μετά από θρομβολη ή υπερκαλιαιμία. Ξανά απαιτείται να αξιολογηθεί η δόση της ηπαρικής κατά τη διάρκεια της αμοδιολίνης ένα διακερή ή θεραπεία με την ερσρεΐν αλφα λόγω της αύξησης του όγκου των συσπεικνωμένων κυττάρων. Σε περίπτωση που η σταθμΐση αυξημένη εγγύηση της ηπαρικής (ηπαρική) δεν είναι ή βελτιώνεται, είναι πιθανό να σημειωθεί απορροή του συστήματος της αμοδιολίνης. Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και κλινικός εκδήλη ισχυμική καρδιακή νόση ή συμφορτική καρδιακή ανεπάρκεια, οι ανεπιθύμητες του συμφορτικής κατά τη θεραπεία συντήρησης δε θα πρέπει να υπερβαίνουν το ανώτερο όριο της σταθμΐσης συγκέντρωσης της αμοδιολίνης όπως αναφέρεται στην παράγραφο 4.2. Με βάση τις μέχρι σήμερα διαθέσιμες πληροφορίες, η διακοπή της αμοδιολίνης με τη χρήση της ερσρεΐν αλφα σε ενήλικες ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια οι οποίοι δεν υποβάλλονται ακόμη σε αμοδιολίνη δεν επιταχύνει το ρυθμό εξέλιξης της νεφρικής ανεπάρκειας.

**Ενήλικες ασθενείς με καρκίνο που πάσχουν από συμπτωματική αναιμία και που λαμβάνουν γχιμοθεραπεία**

Σε ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν γχιμοθεραπεία, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η καθυστέρηση 2-3 εβδομάδων μεταξύ της χορήγησης της ερσρεΐν αλφα και της εμφάνισης των ερυθροκυττάρων που έχουν δημιουργηθεί από την ερυθροποίηση εάν ενδεικνύεται ή θεραπεία με ερσρεΐν αλφα (ασθενής που διατρέχει κίνδυνο μετάστασης). Τα επίπεδα της αμοδιολίνης θα πρέπει να μετρώνται σε τακτική βάση μέχρι την επίτευξη των σταθερών επιπέδων και στη συνέχεια περιοδικά. Σε περίπτωση που ο ρυθμός αύξησης των επιπέδων της αμοδιολίνης υπερβαίνει τα 2 g/dl (1,25 mmol/l) το μήνα ή αν τα επίπεδα της αμοδιολίνης υπερβαίνουν τα 13 g/dl (8,1 mmol/l) το μήνα, πρέπει να γίνει προσεκτική αναστολή της δόσης όπως αυτό περιγράφεται στην παράγραφο 4.2 έτσι ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης θρομβωτικών επεισοδίων (βλέπε παράγραφο 4.2 Θεραπεία ασθενών με αναιμία επαγόμενη από γχιμοθεραπεία - Αναστολή της δόσης για τη διατήρηση της συγκέντρωσης αμοδιολίνης μεταξύ 10 g/dl-12 g/dl). Επειδή η συχνότητα εμφάνισης των θρομβωτικών αγγειακών επεισοδίων που έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με καρκίνο οι οποίοι λαμβάνουν ενταχικό τους παράγοντες ερυθροποίησης είναι αυξημένη (βλέπε παράγραφο 4.8), ο κίνδυνος αυτός θα πρέπει να σταθμίζεται προσεκτικά έναντι του αναμενόμενου οφέλους από τη χρήση (με την ερσρεΐν αλφα) ιδιαίτερα στην περίπτωση ασθενών με καρκίνο οι οποίοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης θρομβωτικών αγγειακών επεισοδίων, όπως λόγω παχυσαρκίας, και ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό θρομβωτικών αγγειακών επεισοδίων (π.χ. με εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ή με πνευμονική εμβολή). Μια ερευνητική μελέτη (μελέτη BEST) σε υγιεινούς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού σχεδιάστηκε για να προσδιορίσει εάν η θεραπεία με ερσρεΐν αλφα είναι οφέλιμη πέρα από τη διάθροση της αναιμίας θα μπορούσε να βελτιώσει τα αποτελέσματα της θεραπείας. Στη συγκεκριμένη μελέτη, το ποσοστό των θανατηφόρων θρομβοεμβολικών συμβάντων ήταν υψηλότερο στις ασθενείς που λαμβάνουν ερσρεΐν αλφα από ό,τι σε εκείνες που λάβαναν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 5.1). Δεδομένων των παραπάνω, σε ορισμένους κλινικές περιπτώσεις, οι μεταγίσεις αυτές πρέπει να αποφευχθούν στην πρωτιμηνή θεραπευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της αναιμίας σε ασθενείς με καρκίνο. Η απόφαση για τη χορήγηση ανουσιωνομένων ερυθροποιητών πρέπει να βασίζεται σε μια αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου με το συμμέτοχο του κάθε ασθενούς, η οποία θα πρέπει επίσης να λαμβάνει υπόψη τις ειδικές κλινικές συνθήκες. Οι παράγοντες που πρέπει να εξετάζονται σε αυτήν την αξιολόγηση πρέπει να περιλαμβάνουν τον τύπο του όγκου και το στάδιο, το βαθμό της αναιμίας, το προσδόκιμο ζωής, το περιβάλλον στο οποίο ο ασθενής υποβάλλεται σε θεραπεία, καθώς και την προτίμηση του ασθενούς (βλ. παράγραφο 5.1).

**Ενήλικες ασθενείς χειρουργείου σε πρόγραμμα αυτόλογης μετάταξης**

Πρέπει να προηδονται όλες οι ειδικές προετοιμασίες και προφυλάξεις που σχετίζονται με τα προγράμματα αυτόλογης μετάταξης, ειδικά με την αντικατάσταση όγκου ρουτίνας. **Ασθενείς προγραμματισμένοι για μείον ορθοπεδική χειρουργεία**

Στους ασθενείς που είναι προγραμματισμένοι για μείον ορθοπεδική χειρουργεία, το αίμα της αναιμίας θα πρέπει, αν είναι δυνατό, να εντοπίζεται και να αντιμετωπίζεται πριν από την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής με την ερσρεΐν αλφα. Τα θρομβωτικά επεισόδια ενδέχεται να αποτελέσουν ένα παράγοντα κινδύνου σε αυτό τον πληθυσμό και η πιθανότητα αυτή θα πρέπει σταθμίζεται προσεκτικά σε σχέση με τα οφέλη που προκύπτουν από την θεραπεία σε αυτή την ομάδα των ασθενών. Οι ασθενείς που είναι προγραμματισμένοι για μείον ορθοπεδική χειρουργεία θα πρέπει να λαμβάνουν επαρκή προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή, καθώς είναι πιθανό στους ασθενείς αυτούς να παρουσιάζονται θρομβωτικά και αγγειακά επεισόδια, ειδικά στις περιπτώσεις όπου υποσέκται κάποιο καρδιαγγειακό νόση. Επιπλέον, θα πρέπει να λαμβάνονται ειδικές προφυλάξεις στους ασθενείς που έχουν προδιάθεση για να αναπτύξουν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Επιπλέον, στους ασθενείς με αρχικά επίπεδα αμοδιολίνης > 13 g/dl, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα να συσχετιστεί η θεραπεία με ερσρεΐν αλφα με αυξημένο κίνδυνο μεταεγχειρητικών θρομβωτικών / αγγειακών επεισοδίων. Επομένως, δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με αρχικά επίπεδα της αμοδιολίνης > 13 g/dl.

**Διεύρυνση αιμάτιος άξονα**

Οι ερυθροποιητές αποτελούν αυξητικούς παράγοντες οι οποίοι ενεργοποιούν ως επί το πλείστον την παραγωγή των ερυθροκυττάρων. Οι υποδοχείς της ερυθροποίησης μπορεί να εκκρατούν στην επιφάνεια διαφόρων νεοπλασματικών κυττάρων. Όπως ισχύει για όλους τους αυξητικούς παράγοντες, υπάρχει ο ρόθος πως οι εποπτικές θα μπορούσαν να επάγουν την αύξηση όγκου. Σε διάφορες ελεγχόμενες μελέτες, οι εποπτικές δεν έχει καταδειχθεί ότι βελτιώνουν τη συνολική επίβηση ή ότι μειώνουν τον κίνδυνο της εξέλιξης όγκου σε ασθενείς με αναιμία σχετιζόμενη με καρκίνο. Σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, η χρήση της Ερσρεΐν αλφα και άλλων ενταχικών παραγόντων ερυθροποίησης (ESA) καταδείχθηκε ότι: • μειώον τον περιοχό τόξου όγκου σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία ακτινοβολίας, όταν χορηγήθηκε με στόχο μια συγκέντρωση αμοδιολίνης μεγαλύτερη από 14 g/dl (8,7 mmol/l). • μειώον τη συνολική επίβηση και αύξηον τους θάνατους που αποδίδονται στην εξέλιξη της νόσου. • οι ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού οι οποίες υποβάλλονται σε γχιμοθεραπεία, όταν χορηγήθηκε με στόχο μια συγκέντρωση αμοδιολίνης 12-14 g/dl (7,5 – 8,1 mmol/l).

**αύξηση του κινδύνου θανάτου όταν χορηγήθηκε με στόχο μια συγκέντρωση αμοδιολίνης 12 g/dl (7,5 mmol/l) σε ασθενείς με ενεργή κοκκώδη νόσο που δεν υποβάλλονται ούτε σε γχιμοθεραπεία ούτε σε θεραπεία ακτινοβολίας. Η χρήση των ESA δεν ενδεικνύεται για χρήση στο συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών. Έκδοχο**

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

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων**

Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι η θεραπεία με την ερσρεΐν αλφα μεταβάλλει το μεταβολισμό άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Εντούτοις, καθώς η κυκλοσπορίνη δευστεμα από τα ερυθροκυττάρων είναι δυνατή η αλληλεπιδράση των φαρμάκων. Εάν η ερσρεΐν αλφα χορηγηθεί ταυτόχρονα με κυκλοσπορίνη, θα πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα της κυκλοσπορίνης στο αίμα καθώς και να ρυθμιστεί η δόση της παράλληλα με την αύξηση του αμαρκίου. Δεν υπάρχουν ενδείξεις για αλληλεπιδράση ανάμεσα στην ερσρεΐν αλφα και τους G-CSF (παραγόντες διεγέρσης αποικιών κοκκιοκυττάρων) ή τους GM-CSF (παραγόντες διεγέρσης αποικιών κοκκιοκυττάρων-μονοκυττάρων) σε σχέση με την *in vitro* αιματολογική διαφοροποίηση ή την πολλαπλασιασμό των δερματινών της βιοψίας του όγκου.

**4.6 Κύηση και γαλουχία**

Δεν υπάρχουν επαρκείς και καλά ελεγχόμενες μελέτες σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Κατά συνέπεια: • Σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, η ερσρεΐν αλφα θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της κύησης μόνο εάν τα δυνητικά οφέλη υπερτερούν του δυνητικού κινδύνου για το έμβρυο. • Σε έγκυες ή θηλάζουσες ασθενείς χειρουργείου που συμμέτοχον σε πρόγραμμα αυτόλογης μετάταξης, η χρήση της ερσρεΐν αλφα δεν συνιστάται.

**4.7 Επιδόσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Το Absesmed® δεν έχει καμία επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

**4.8 Ανθεκτικότητες ενέργειες**

Η ανθεκτική ενέργεια που έχει παρατηρηθεί συχνότερα είναι η αύξηση της αρτηριακής πίεσης ή η επιδείνωση της υπέρτασης υπέρτασης. Ενδέχεται να σημειωθεί υπεραστική πίεση με συμμέτοχο που προομαίνον εκείνα της εγκυφαλοπάθειας. θα πρέπει να δίδεται προσοχή στις έφαρκες διαφορετικές κεφαλαίνες που προομαίνον με μικράνια επειδή μπορεί να συνιστούν πιθανό προεδοποιητικό σημείο.

**Γενικά**

Σε συσχέτιση με την ερσρεΐν αλφα έχουν περιγραφεί μη ειδικά δερματικά εξανθήματα. Συμμέτοχα που προομαίνον εκείνα της γρίπης όπως κεφαλαίνες, αμφοβία, αόθημα άδονιας, (άλλες και κόπωση είναι δυνατό να εμφανιστούν, ειδικά κατά την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής). Έχει παρατηρηθεί θρομβοκυττάρωση αλλά η εμφάνιση της είναι πολύ σπάνια (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε ασθενείς που λαμβάνουν ερυθροποιητικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων ασθενών που έχουν λάβει την ερσρεΐν αλφα, έχουν αναφερθεί θρομβωτικά/αγγειακά επεισόδια, όπως ισχυμική αναιμία, εμφραγμα μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (εγκεφαλική αομαργία και εγκεφαλικό έμφραγμα), παροδικά ισχυμικά επεισόδια, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, αρτηριακή θρόμβωση πνευμονική εμβολή, ανευρίσματα θρόμβωση της αμφιβληστροειδούς αμπίρας και σχηματισμός θρόμβου σε τεχνητό νεφρό. Με την ερσρεΐν αλφα έχουν σπάνια αναφερθεί αντίρροδες υπερασφαιρίσιος που περιλαμβάνουν μεμονωμένες περιπτώσεις αγγειοδυσπλασίας και αναιμικής αντίρροδας. Είναι αναφερόμενη ερυθροβλαστικότητα επαγόμενη από αντίσχυμα (ανάλυση πλάσματος της ερυθράς σειράς-PRCA) μετά από μήνες έως χρόνια θεραπείας με την ερσρεΐν αλφα. Στους περισσότερους από αυτούς τους ασθενείς, έχουν παρατηρηθεί αντισώματα κατά της ερυθροποιη-

τίνης (βλέπε παράγραφο 4.3 και 4.4 – Αμύγες Απάρτσια της Βρετανικής Σειράς).

**Ενήλικες και παιδιατρικοί ασθενείς που υποβάλλονται σε αμοδιολίνη ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτομοαμολίνη και ενήλικες ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που δεν υποβάλλονται ακόμη σε αμοδιολίνη**

Η ανθεκτική ενέργεια που έχει παρατηρηθεί συχνότερα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με την ερσρεΐν αλφα είναι η δσοεστρωμένη αύξηση της αρτηριακής πίεσης ή επιδείνωση της υπέρτασης υπέρτασης. Η αύξηση αυτή της αρτηριακής πίεσης μπορεί να αντιμετωπιστεί με φαρμακευτικά προϊόντα. Επιπλέον, συνιστάται η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης ιδιαίτερα κατά την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής. Οι παρακάτω ανθεκτικές έχουν επίσης σημειωθεί σε μεμονωμένες περιπτώσεις ασθενών με φυσιολογική ή χαμηλή αρτηριακή πίεση: υπεραστική κρίση συνουσιωμένη από συμμέτοχα που προομαίνον με εγκυφαλοπάθεια (π.χ. κεφαλαίνες και συγχυτική κατάσταση) και νεφρογενή πονοκεφαλικό σπασμό, που έχουν προομαίνον το βράδυνο υπέρτασης και ενταχικές ιατρικές φροντίδες. Θα πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή σε έφαρκες διαφορετικές κεφαλαίνες που προομαίνον με μικράνια επειδή μπορεί να αποτελούν πιθανό προεδοποιητικό σημείο. Ενδέχεται να σημειωθεί θρόμβωση των ανατομομένων, ιδιαίτερα στους ασθενείς που έχουν τάση προς υπέρταση ή σε εκείνους που εμφανίζουν επιπλοκές στα αρτηριοελαστικά σπρίγγα (π.χ. πτεσάρια, ανευρίσματα, κλπ.). Σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται να γίνεται πρόσημη επεξεύρηση της αναστόμωσης και να λαμβάνονται προφυλακτικά μέτρα κατά της θρόμβωσης με χορήγηση ακετυλοσαλικυλικού οξέος, για παράδειγμα. **Ενήλικες ασθενείς με καρκίνο που πάσχουν από συμπτωματική αναιμία και λαμβάνουν γχιμοθεραπεία**

Στους ασθενείς που λαμβάνουν τη θεραπευτική αγωγή με την ερσρεΐν αλφα μπορεί να εμφανιστεί υπέρταση. Κατά συνέπεια, τα επίπεδα της αμοδιολίνης και η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ερυθροποιητικούς παράγοντες έχει παρατηρηθεί αυξημένη συχνότητα εμφάνισης θρομβωτικών αγγειακών επεισοδίων (βλέπε παράγραφο 4.4 και παράγραφο 4.8 Γενικά)

**Ασθενείς χειρουργείου σε πρόγραμμα αυτόλογης μετάταξης**  
Ανεξάρτητα από τη θεραπεία με ερυθροποίηση, μπορεί να εμφανιστούν θρομβωτικά και αγγειακά επεισόδια σε ασθενείς χειρουργείου με υποκείμενη καρδιαγγειακή νόση μετά από επανοαλβαίνωμένη φλεβοτομία. Συνεπώς, πρέπει να διενεργείται αντικατάσταση όγκου ρουτίνας σε αυτούς τους ασθενείς.

**Ασθενείς προγραμματισμένοι για μείον ορθοπεδική χειρουργεία**

Παρά το γεγονός πως η κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη, έχει παρατηρηθεί ότι στους ασθενείς που είναι προγραμματισμένοι για μείον ορθοπεδική χειρουργεία, και έχουν αρχικές τους αμοδιολίνης ανάμεσα σε 10 έως 13 g/dl, η συχνότητα εμφάνισης θρομβωτικών/αγγειακών επεισοδίων (να περισσότερα από τα οποία ήταν περιπτώσεις εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης) στο συνολικό πληθυσμό των ασθενών που συμμέτοχα στην κλινικές δοκιμές ήταν παραπλήσια σε όλες τις ομάδες. Τόσο ανάμεσα στις ομάδες που λαμβάνουν διαφορετικές δσοολογίες της ερσρεΐν αλφα όσο και ανάμεσα στην ομάδα που λάβαναν εικονικό φάρμακο. Επιπλέον, στους ασθενείς με αρχικές τους αμοδιολίνης > 13 g/dl, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο η θεραπεία με ερσρεΐν αλφα να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μεταεγχειρητικών θρομβωτικών/αγγειακών επεισοδίων.

**4.9 Υπερδοσολογία**

Το θεραπευτικό φάσμα της ερσρεΐν αλφα είναι πολύ ευρύ. Η υπερδοσολογία με ερσρεΐν αλφα είναι δυνατό να προκαλέσει φαινόμενα τα οποία είναι προέκταση της φαρμακολογικής δράσης της ορμόνης. Στην περίπτωση που παρατηρούνται εξαιρετικά υψηλά επίπεδα αμοδιολίνης, τότε μπορεί να γίνει ελεφεροτόμο. θα πρέπει να παρέχεται επιπλέον συμπτωματική υποστήριξη, ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: φάρμακο κατά της αναιμίας, κωδικός ATC: B03XA01. Η ερυθροποιητική είναι μια γλυκοπρωτεΐνη η οποία διεγείρει, με τη μορφή του διεγερτικού παράγοντα της μήτρας και της ορμόνης ερυθροποίησης, το σχηματισμό των ερυθροκυττάρων από πρόδρομα κύτταρα που προέρχονται από τον πληθυσμό των αρχέγονων κυττάρων. Το φαρμακικό μοριακό βάρος της ερυθροποιητικής είναι ανάμεσα στα 32.000, και 40.000 δαλτόν. Το πρωτεϊνικό κλάσμα του μορίου αποτελεί περίπου το 58% του συνόλου και αποτελείται από 165 αμινοξέα. Οι τεσσάρων υποαποδομικών αλυσίδες ενώνονται με την πρωτεΐνη με τρεις N-γλυκοσύνθεσις δεσμούς και έναν O-γλυκοσύνθεσις δεσμό. Η ερσρεΐν αλφα που δημιουργήθηκε με γενετική τεχνολογία είναι γλυκοσυλιωμένη και είναι πανομοιότυπη στη σύνθεση ως προς τα αμινοξέα και τους υποδομογενείς δεσμούς με την ενδογενή ανθρώπινη ερυθροποιητική η οποία έχει απομονωθεί από τα ούρα αναμνηστικών ασθενών. Το Absesmed® έχει τη μεγαλύτερη δυνατή καθαρότητα σύμφωνα με την τελευταία τεχνολογία.

Συγκεκριμένα, στις συγκέντρωσεις του ενεργού συστατικού που θα χρησιμοποιούνται στον άνθρωπο, δεν ανιχνεύεται κάποιο κατάλοιπο της κυτταρικής σειράς που χρησιμοποιήθηκε για την παραγωγή του. Η βιολογική αποτελεσματικότητα της ερσρεΐν αλφα έχει καταδειχθεί σε διάφορα *in vivo* μοντέλα ζώων (φυσιολογικοί και αναμνηστικοί αρσενικοί, πολυκυτταρωτικοί ποντίκι). Μετά από τη χορήγηση της ερσρεΐν αλφα αυξάνει ο αριθμός των ερυθροκυττάρων, με τις αμοδιολίνης και ο αριθμός των δικτυοκυττάρων καθώς και ο ρυθμός ενδοαίματώσεως του <sup>51</sup>Fe. Μετά από την επίδραση με ερσρεΐν αλφα παρατηρείται *in vivo* αυξημένη ενδοαίματωση <sup>51</sup>Fe-θιμωδίου στα ερυθροεπιδιμυρήνια κυττάρων του σπλήνους (καλιέργεια κυττάρων από σπλήνα ποντίκι). Με τη βοήθεια κυτταρικών καλλιέργειων ανθρώπινου μυελού των οστών κατέστη δυνατό να αποδειχθεί ότι η ερσρεΐν αλφα διεγείρει συγκεκριμένα τον ερυθροποιητικό μηχανισμό και δεν επηρεάζει την παραγωγή των λευκικών αμοιοφαιρίων. Δεν ήταν αναμενόμενες κυτταροτοξικές επιδράσεις της ερσρεΐν αλφα στα κύτταρα του μυελού των οστών. 721 ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν γχιμοθεραπεία χωρίς πλάσινες συμμέτοχα δεν σε τρεις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, από τους οποίους οι 388 ασθενείς είχαν αιματολογικές κακοήθειες (221 με πολυπλάτ μυελώμα, 144 με non-Hodgkin's λέμφωμα, και 24 με άλλες αιματολογικές κακοήθειες) και οι 332 είχαν συμπτωμική όγκου (172 στο στόμα, 64 γυναικείο αλκοολικό, 23 στους πνεύμονες, 22 στον προστάτη, 21 γαστροεπιδιμυρήνια, και 30 είχαν όγκου άλλου είδους). Σε δύο μεγάλους, ανοηγές μελέτες συμμέτοχα 2697 ασθενείς με καρκίνο που λαμβάνουν γχιμοθεραπεία χωρίς πλάσινες, από τους οποίους οι 1895 είχαν συμπτωμική όγκου (683 στο στόμα, 260 στους πνεύμονες, 174 γυναικείοι, 300 γαστροεπιδιμυρήνια, και 478 είχαν όγκου άλλου είδους) και οι 802 είχαν αιματολογικές κακοήθειες. Σε μια προοητική, τυχοισμένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο δοκιμή η οποία διεξάχθηκε σε 375 ασθενείς με αναιμία οι οποίοι εμφανίζονταν διάφορου τύπου μη-μυελογενετικές κακοήθειες και λαμβάνουν γχιμοθεραπεία χωρίς πλάσινες, σημειώθηκε μια σημαντική μείωση στα συμμέτοχα που σχετίζονται με την αναιμία (π.χ. κόπωση, μειωμένη ενέργεια και ελάττωση της δραστηριότητας), όπως αυτό μετρήθηκαν με τα παρακάτω όργανα και κλίμακες: γενική κλίμακα Αετιολογικής Αξιολόγησης της Αναιμίας κατά τη Θεραπεία του Καρκίνου (Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia, FACT-An), κλίμακα κόπωσης FACT-An, και κλίμακα Καρκινικών Γραμικών Ανόλητων (Cancer Linear Analogue Scale, CLAS). Δύο άλλες μικρότερες, τυχοισμένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές δεν κατέβαλαν να αποδείξουν κάποια σημαντική βελτίωση επί των παραμέτρων της ποιότητας ζωής βάσει της κλίμακας EORTC-QLQ-C30 ή CLAS, αντίστοιχα. Η ερυθροποιητική είναι ένας αυξητικός παράγοντας ο οποίος ως επί το πλείστον διεγείρει την παραγωγή των ερυθροκυττάρων. Οι υποδοχείς της ερυθροποίησης μπορεί να εκκρατούν στην επιφάνεια διαφόρων νεοπλασματικών κυττάρων. Η επίβηση και η εξέλιξη των όγκων εξεστάχον σε πέντε μεγάλες ελεγχόμενες μελέτες στις οποίες συμπεριλήφθηκαν 2833 ασθενείς, από τις οποίες οι τεσσάρων ήταν διπλές-τυφλές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες και η μία ήταν μελέτη γνωστοποιημένου φαρμάκου. Στις μελέτες εντόχρηθη είτε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με γχιμοθεραπεία (δύο μελέτες) είτε χρησιμοποιούσαν πληθυσμό ασθενών στους οποίους οι ενταχικοί παράγοντες ερυθροποίησης δεν ενδεικνύονται: αναιμία σε ασθενείς με καρκίνο οι οποίοι δεν λαμβάνουν γχιμοθεραπεία και ασθενείς με καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου που λαμβάναν ακτινοθεραπεία. Η στοχευμένη συγκέντρωση αμοδιολίνης στις δύο μελέτες ήταν > 13 g/dl, ενώ στις υπόλοιπες τρεις μελέτες ήταν 12-14 g/dl. Στη μελέτη γνωστοποιημένου φαρμάκου δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη συνολική επίβηση μεταξύ των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκαν ανουσιωνομένη ανθρώπινη ερυθροποιητική και στα άτομα ελέγχου.

Στις τεσσάρων ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες, οι λόγοι κινδύνου για τη συνολική επίβηση καμάρηθησαν περίπου 1,25 και 2,47 υπέρ των ατόμων ελέγχου. Αυτές οι μελέτες κατέδειξαν μια σταθερή, ανεξάρτητη, στατιστικά σημαντική αύξηση της θνησιμότητας σε ασθενείς με αναιμία σχετιζόμενη με διαφορούς συνθήκες καρκίνου, οι οποίοι λαμβάνουν ανουσιωνομένη ανθρώπινη ερυθροποιητική, σε σχέση με τα άτομα ελέγχου. Το αποτέλεσμα της συνολικής επίβησης στις δοκιμές δεν μπόρεσε να εξαχθεί κανονιστικά από τις διαφορές στην εμφάνιση θρόμβωσης και σχετικών επιπλοκών μεταξύ των ατόμων που λαμβάνουν ανουσιωνομένη ανθρώπινη ερυθροποιητική και εκείνων στην ομάδα ελέγχου. Διενεργήθηκε επίσης μια συμπτωματική αναστολή στην οποία συμπεριλήφθηκαν περισσότεροι από 9000 ασθενείς με καρκίνο, οι οποίοι πήραν μέρος σε 57 κλινικές δοκιμές. Η μεσα-απόλυση των δεδομένων συνολικής επίβησης απέδωσε μια εκτίμηση σημείου λυαίου κινδύνου 1,08 υπέρ των ατόμων ελέγχου (95% CI: 0,99, 1,16, 42 δοκιμές και 8167 ασθενείς). Ένας αυξημένος σχετικός κίνδυνος θρομβοεμβολικών συμβάντων (RR 1,67, 95% CI: 1,35, 2,06, 35 δοκιμές και 6769 ασθενείς) παρατηρήθηκε σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν ανουσιωνομένη ανθρώπινη ερυθροποιητική. Υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για θρομβοεμβολικά συμβάντα σε ασθενείς με καρκίνο στους οποίους χορηγήθηκε ανουσιωνομένη ανθρώπινη ερυθροποιητική και δεν μπορεί να αποκλειστεί μια αρνητική επίδραση στη συνολική επίβηση. Ο ρόθος στον οποίο αυτό τα αποτελέσματα μπορεί να ερμηνευτούν στη χορήγηση ανουσιωνομένης ανθρώπινης ερυθροποίησης σε ασθενείς με καρκίνο οι οποίοι υποβάλλονται σε γχιμοθεραπεία, για την επίτευξη συγκέντρωσης αμοδιολίνης κάτω των 13 g/dl, δεν είναι σαφής, καθώς συμπεριλήφθηκαν και οι ασθενείς με αυτό τα χαρακτηριστικά στα δεδομένα που ανακοπήθηκαν.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

**Ενδοφλέβια δόση**

Οι περιπτώσεις της ερσρεΐν αλφα μετά από την ενδοφλέβια χορήγηση πολλαπλών δόσεων κατέδειξαν ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν περίπου 4 ώρες στους υγιείς εθελοντές και ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής ήταν ελαφρώς περισσότερο παρατεταμένος στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια, πληρωστικότητα της 5 ώρες. Στα πλαίσια αυτά αναφερόμε χρόνος ημίσειας ζωής περίπου ίσως με 6 ώρες.

**Υποδόρια δόση**

Μετά από την υποδόρια ένεση, τα επίπεδα της ερσρεΐν αλφα στον ορό είναι πολύ μικρότερα από αυτά που επιτυγχίνονται μετά από την ενδοφλέβια ένεση, με τα επίπεδα να αυξάνονται σταδιακά και να φθάνουν στο μέγιστο 12 με 18 ώρες μετά από τη δόση. Το μέγιστο επίπεδο είναι πάντα αρκετά χαμηλότερο από το αντίστοιχο μέγιστο επίπεδο που επιτυγχίνεται με την ενδοφλέβια δόση (περίπου το 1/20 της τιμής). Δεν υπάρχει ουσιωδώς, τα επίπεδα παραμάνον τα 24 ώρες μετά από την τελευταία ένεση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της ερσρεΐν αλφα μετά από την πρώτη ένεση είτε 24 ώρες μετά από την τελευταία ένεση, 24 ώρες. Η διδοεπιδόση της ερσρεΐν αλφα είναι διακόλιμη να υπολογιστεί και εκτιμάται γύρω στα 24 ώρες. Η διδοεπιδόση της ερσρεΐν αλφα είναι πολύ μικρότερη από αυτή του ενδοφλέβιου χορηγούμενου οφάρμου: περίπου 20%.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Σε ορισμένες προκλινικές τοξικολογικές μελέτες που έγιναν σε σκύλους και σε αρσενικούς, αλλά όχι σε πθήκους, η θεραπεία με ερσρεΐν αλφα συσχετίστηκε με υποκλιμακίωση του μυελού των οστών (ή ίσως του μυελού των οστών είναι να γνωστή επιπλοκή της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας στον άνθρωπο και μπορεί να σχετίζεται με δευτερογενή υπερπαραθυροειδισμό ή με άγνατους παράγοντες. Σε μια μελέτη που έγινε σε ασθενείς που υποβάλλονται σε αμοδιολίνη και λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με ερσρεΐν αλφα για 3 χρόνια, η συχνότητα εμφάνισης της ίσωσης του μυελού των οστών δεν αυξήθηκε σε σύγκριση με μια αντίστοιχη ομάδα μάρτυρων με ασθενείς που υποβάλλονται σε αμοδιολίνη αλλά δεν λαμβάνουν θεραπευτική αγωγή με ερσρεΐν αλφα. Οι μελέτες που έγιναν σε ζώα κατέδειξαν, πως η ερσρεΐν αλφα μειώνει το σωματικό βάρος του εμβρύου, επιβραδύνει την οστεοποίηση και αυξάνει την εμβρυική θνησιμότητα τόσο χορηγείται σε εθροδομικές δσοοσις που είναι περίπου 20λάσιες της συνιστώμενης εθροδομικής δσοοσις στον άνθρωπο. Οι μεταβολές αυτές ερμηνεύονται ως δευτερογενείς της μειωμένης πρόσληψης θάρους της μητέρας. Δεν καταδείχθηκαν μεταβολές λόγω της ερσρεΐν αλφα κατά τις δοκιμασίες μεταλλαζόμενων δικτυοκυττάρων καλλιέργειας βακτηριακών κυττάρων και κυττάρων θηλαστικών και σε μια *in vivo* δοκιμασία μικροκυττάρων που έγινε στους ποντίκιους. Δεν έχουν διεξαχθεί μακροχρόνιες μελέτες αναφορικά με το δυναμικό κρυσταλλογένεσης. Οι αναφορές στη βιβλιογραφία είναι αντικρουόμενες αναφορικά με το κατά πόσο οι ερυθροποιητές μπορούν να παίξουν κάποιο σημαντικό ρόλο ως επαγωγείς του πολλαπλασιασμού των όγκων. Οι αναφορές αυτές βασίζονται σε *in vitro* ευρήματα που έχουν προκύψει από ανθρώπινα νεοπλασματικά δείγματα, η σημασία τους όμως δεν είναι σαφής σε ό,τι αφορά την κλινική πράξη.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλληλος εκδόχων**

Νάτριο φωσφορικό διοξείδιο διυδρικό, Δινάτριο φωσφορικό διυδρικό, Νάτριο χλωριούχο Γλυκίνη, Πολυσορβικό 80, Ύδωρ για ενέση, Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH), Νατρίου υδροξείδιο (για ρύθμιση του pH)

**6.2 Ασυμβατότητες**

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

**6.3 Διάρκεια ζωής**

2 χρόνια

**6.4 Ίδιότητες φυλαξίας κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσεται και μεταφέρεται σε ψυγείο (2° C-8° C). Μην καταψύχεται. Φυλάσεται την προεγμεμένη σύριγγα στο εξωτερικό κομμάτι για να προστατευτεί από το φως. Στην περίπτωση της περιπτώσιμης χρήσης, ο ασθενής μπορεί να γίνει το Absesmed® από το ψυγείο και να το φυλάσσει σε θερμοκρασία όχι πάνω από 25° C για χρονικό διάστημα έως 3 ημέρες.

**6.5 Ψηθ και στατιστικά του περιεχί**

Προεγμεμένες σύριγγες (γυαλί τύπου I) οι οποίες φέρουν έμβολο (ελαστικό με Teflon εξωτερικά) σφραγισμένες μέσω με κηλέλα. Οι σύριγγες φέρουν οσμολιό 0,5 ml (1000 IU), 1ml (2000 IU), 0,3ml (3000 IU), 0,4ml (4000 IU), 0,5ml (5000IU), 0,6ml (6000 IU), 0,7ml (7000 IU), 0,8ml (8000 IU), 0,9ml(9000 IU) και 1ml (10000 IU) διαλυμάτων. Οι σύριγγες φέρουν αναλυτικούς διαβαθμίσεις διαλυμάτων και ο γόγκος φλυαζομύκη υποδεικνύεται από μια αυτοκλλητική ετικέτα, έτσι ώστε να είναι δυνατή η μερική χρήση εάν απαιτείται.

Συσκευασία 1 ή 6 σύριγγων. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ίδιότητες φυλαξίας χρησιμοποιήσιμης και άλλος χειρισμός**

Το Absesmed® δεν πρέπει να χρησιμοποιείται: • σε περίπτωση που το διάλυμα δεν είναι διαυγές ή περιέχει σωματίδια. • σε περίπτωση που η φώφληση έχει παρατηρηθεί: • σε περίπτωση που το διάλυμα είναι κατά λάθος καταψύχθηκε. Οι προεγμεμένες σύριγγες είναι έτοιμες για χρήση (βλ. παράγραφο 4.2 – Τρόπος χορήγησης). Μετά την ένεση της απαιτητικής ποσότητας διαλυμάτων από την προεγμεμένη σύριγγα, πετάξτε το υποκλιμακίωμα περιεχίμενου. Η προεγμεμένη σύριγγα δεν πρέπει να ανοικτείται. Καθώς πρόνουν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υποκλιμακίωμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΤΗΣ ΔΕΛΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co KG, Kuhlweg 37, D-58638 Iserlohn, Γερμανία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΔΕΛΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/412/001 (Absesmed® 1000 IU/0,5 ml) (BtX1 PF, SYR)

EU/1/07/412/002 (Absesmed® 1000 IU/0,5 ml) (BtX6 PF, SYR)

EU/1/07/412/003 (Absesmed® 2000IU/1,0 ml) (BtX1 PF, SYR)

EU/1/07/412/004 (Absesmed® 2000IU/1,0 ml) (BtX6 PF, SYR)

EU/1/07/412/005 (Absesmed® 3000IU/0,3 ml) (BtX1 PF,