

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ЗАШТИТЕНО ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

EQRALYS (epoetin zeta), 1000 I.E./0,3 ml, раствор за инјектирање, 6 x 0,3 ml
EQRALYS (epoetin zeta), 2000 I.E./0,6 ml, раствор за инјектирање, 6 x 0,6 ml
EQRALYS (epoetin zeta), 4000 I.E./0,4 ml, раствор за инјектирање, 6 x 0,4 ml
EQRALYS (epoetin zeta), 10.000 I.E./1,0 ml, раствор за инјектирање, 1 x 1 ml
EQRALYS (epoetin zeta), 20.000 I.E./0,5 ml, раствор за инјектирање, 1 x 0,5 ml
(Epoetin zeta)

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

1 наполнет инјекциски шприц со 0,3 ml раствор за инјектирање содржи 1000 I.E. што одговара на 7,68 µg epoetin zeta* (рекомбинантен хуман еритропоетин). 1 ml раствор содржи 3333 I.E. epoetin zeta.

Помошна супстанција: 1 наполнет инјекциски шприц содржи 0,15 mg фенилаланин.

1 наполнет инјекциски шприц со 0,6 ml раствор за инјектирање содржи 2000 I.E. што одговара на 15,36 µg epoetin zeta* (рекомбинантен хуман еритропоетин). 1 ml раствор содржи 3333 I.E. epoetin zeta.

Помошна супстанција: 1 наполнет инјекциски шприц содржи 0,30 mg фенилаланин.

1 наполнет инјекциски шприц со 0,4 ml раствор за инјектирање содржи 4000 I.E. што одговара на 30,72 µg epoetin zeta* (рекомбинантен хуман еритропоетин). 1 ml раствор содржи 10000 I.E. epoetin zeta.

Помошна супстанција: 1 наполнет инјекциски шприц содржи 0,20 mg фенилаланин.

1 наполнет инјекциски шприц со 1,0 ml раствор за инјектирање содржи 10000 I.E. што одговара на 76,80 µg epoetin zeta* (рекомбинантен хуман еритропоетин). 1 ml раствор содржи 10000 I.E. epoetin zeta.

Помошна супстанција: 1 наполнет инјекциски шприц содржи 0,50 mg фенилаланин.

1 наполнет инјекциски шприц со 0,5 ml раствор за инјектирање содржи 20000 I.E. што одговара на 153,6 µg epoetin zeta* (рекомбинантен хуман еритропоетин). 1 ml раствор содржи 40000 I.E. epoetin zeta.

Помошна супстанција: 1 наполнет инјекциски шприц содржи 0,25 mg фенилаланин.

*Произведен со рекомбинантна DNA технологија на CHO клеточни линии.

За комплетната листа на ексципиенси види дел 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Раствор за инјектирање во наполнет инјекциски шприц.
Бистар, безбоен раствор.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ



4.1 ТЕРАПЕВТСКИ ИНДИКАЦИИ

- Терапија на симптоматска анемија поврзана со хронична бубрежна инсуфициенција (HBI) кај возрасни и деца:
 - Терапија на анемија поврзана со хронична бубрежна инсуфициенција кај возрасни и деца на хемодијализа и кај возрасни на перитонеална дијализа (*види дел 4.4.*).
 - Терапија на тешка бубрежна анемија од бубрежно потекло пратена со клинички симптоми кај возрасни пациенти со бубрежна инсуфициенција пред дијализа (*види дел 4.4.*).
- Терапија на анемија и намалување на потребата за трансфузија на крв кај возрасни пациенти кои примаат хемотерапија поради солидни тумори, малигнен лимфом или мултипли миелом кај кои постои ризик од трансфузија поради нивната општа состојба (пр. кардиоваскуларен статус, анемија пред започнување на хемотерапија).
- Eqralys може да се користи за зголемување на продукцијата на автологна крв кај пациенти на програма на преоперативна донација на автологна крв (PDAK). Во оваа индикација потребна е процена на односот ризик и корист од тромбоемболиски настани. Терапијата може да се примени само кај пациенти со умерена анемија (без дефицит на железо), во колку процедурите на чување на крв не се достапни или се недоволни кога се планира поголем елективен хируршки зафат, каде што се очекува потребите од крв да бидат поголеми (4 и повеќе единици на крв кај жени или 5 и повеќе единици кај мажи).

4.2 ДОЗИРАЊЕ И НАЧИН НА УПОТРЕБА

Лекувањето со препаратот Eqralys се спроведува под надзор на доктор кој има искуство во лекувањето на пациенти со наведените индикации.

Дозирање

Терапија на симптоматска анемија кај возрасни и деца со хронична бубрежна инсуфициенција

Кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција лекот Eqralys се применува субкутано и интравенски.

Целните концентрации на хемоглобинот кај возрасните се од 10 до 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l), а кај деца од 9,5 до 11 g/dl (5,9 - 6,8 mmol/l). Одржувањето на концентрацијата на хемоглобин не смее да биде поголема од наведената горна граница.

Симптомите и секвелите на анемијата варираат со возраста, полот и тежината на болеста, поради што е неопходен индивидуален пристап во третманот на пациентите.

Eqralys се применува субкутано или интравенски со цел зголемување на концентрацијата на хемоглобин до најмногу 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Поради интериндивидуалната варијабилност, вредностите на хемоглобинот можат повремено да бидат над или под посакуваните вредности за одреден пациент. Промените во концентрацијата на хемоглобинот се корегираат со соодветно прилагодување на дозата имајќи го во предвид целниот опсег од 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Треба да се избегнува одржуваната концентрација на хемоглобинот да биде над 12 g/dl. Начинот на кој се прилагодува дозата во колку концентрациите на хемоглобин се поголеми од 12 g/dl (7,5 mmol/l) е опишан подолу (*види дел 4.2. Прилагодување на дозата*).

Неопходно е редовно следење на здравствената состојба на пациентот како би се обезбедила контрола на симптомите на анемијата со најмалата можна доза од лекот.



Кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција и клинички манифестна исхемиска срцева болест или конгестивна срцева инсуфициенција, хемоглобинот треба да се одржува во концентрации кои не ја надминуваат горната граница од целните концентрации.

Возрасни пациенти на хемодијализа

Eqalys може да се применува субкутано или интравенски.

Терапијата е поделена во две фази:

1. *Фаза на корекција:* 50 I.E./kg, 3 пати неделно. Во колку е потребно, прилагодувањето на дозата се изведува постепено, во интервали од најмалку 4 недели. Во секој интервал дозата може да се намалува или зголемува за 25 I.E./kg, 3 пати неделно.
2. *Фаза на одржување:* прилагодување на дозата како би се одржало посакуваното ниво на хемоглобинот помеѓу 10 и 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l). Препорачаната вкупна неделна доза за одржување на посакуваната концентрација на хемоглобин е помеѓу 75 и 300 I.E./kg.

Клиничките податоци покажуваат дека е потребна поголема доза на одржување кај пациенти со мошне ниски почетни вредности на хемоглобин (< 6 g/dl или < 3,75 mmol/l), отколку кај пациентите кај кои иницијалната анемија е помалку тешка (> 8 g/dl или > 5 mmol/l).

Педијатриски пациенти на хемодијализа

Терапијата е поделена во две фази:

1. *Фаза на корекција:* 50 I.E./kg, 3 пати неделно, интравенски. Во колку е неопходно, дозата се прилагодува постепено, така што се зголемува или намалува за 25 I.E./kg, 3 пати неделно во интервали од најмалку 4 недели додека не се постигне посакуваната концентрација на хемоглобин.
2. *Фаза на одржување:* прилагодување на дозата како би се одржало посакуваното ниво на хемоглобин помеѓу 9,5 и 11 g/dl (5,9 - 6,8 mmol/l).

Генерално, кај деца со телесна маса помала од 30 kg се потребни поголеми дози на одржување отколку кај возрасните и децата со телесна маса поголема од 30 kg. Во клиничките испитувања, после 6 месеци терапија, регистрирани се следните дози на одржување:

Телесна маса (kg)	Доза (i.e./kg, 3 пати неделно)	
	Медијана	Вообичаена доза на одржување
< 10	100	75 – 150
10 - 30	75	60 – 150
> 30	33	30 – 100

Расположивите клинички податоци покажуваат дека е потребна поголема доза на одржување кај пациенти со мошне ниски почетни вредности на хемоглобин (< 6,8 g/dl или < 4,25 mmol/l), отколку кај пациентите кај кои почетните вредности на хемоглобин се повисоки а (> 6,8 g/dl или > 4,25 mmol/l).

Возрасни пациенти на перитонеална дијализа

Eqalys може да се применува субкутано и интравенски.

Терапијата е поделена во две фази:



1. *Фаза на корекција:* почетната доза е 50 I.E./kg, 2 пати неделно.
2. *Фаза на одржување:* прилагодување на дозата како би се одржало посакуваното ниво на хемоглобин помеѓу 10 и 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l). Дозата на одржување е измеѓу 25 и 50 I.E./kg, 2 пати неделно, во 2 еднакви дози.

Возрасни пациенти со бубрежна инсуфициенција пред дијализа

Eqralys може да се применува субкутано и интравенски.

Терапијата е поделена во две фази:

1. *Фаза на корекција:* почетната доза е 50 I.E./kg 3 пати неделно, после што, во колку е потребно, дозата се зголемува за 25 I.E./kg 3 пати неделно, до постигнување на саканиот ефект (зголемувањето на дозата се спроведува во интервали од најмалку 4 недели).
2. *Фаза на одржување:* прилагодување на дозата како би се одржало посакуваното ниво на хемоглобин помеѓу 10 и 12 g/dl (6,2 - 7,5 mmol/l). Дозата на одржување изнесува од 17 до 33 I.E./kg, 3 пати неделно.

Максималната доза не треба да биде поголема од 200 I.E./kg, 3 пати неделно.

Терапија на анемија кај возрасни пациенти кои се на хемотерапија

Кај пациенти со анемија (концентрации на хемоглобин ≤ 10 g/dl или $\leq 6,2$ mmol/l) препаратот Eqralys се применува субкутано. Симптомите и секвелите на анемијата варираат со возраста, полот и тежината на болеста, поради што е неопходен индивидуален пристап во третманот на пациентите.

Поради интериндивидуалната варијабилност, вредностите на хемоглобинот можат повремено да бидат над или под посакуваните вредности за одреден пациент. Промените во концентрацијата на хемоглобинот се корегираат со соодветно прилагодување на дозата имајќи го во предвид целниот опсег од 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Треба да се избегнува одржуваната концентрација на хемоглобинот да биде над 12 g/dl. Начинот на кој се прилагодува дозата во колку концентрациите на хемоглобин се поголеми од 12 g/dl (7,5 mmol/l) е опишан подолу (*види дел 4.2. Прилагодување на дозата*).

Неопходно е редовно следење на здравствената состојба на пациентот како би се обезбедила контрола на симптомите на анемијата со најмалата можна доза од лекот.

Терапијата со препаратот Eqralys треба да се продолжи до 1 месец по завршувањето на хемотерапијата.

Иницијалната доза е 150 I.E./kg, 3 пати неделно, субкутано. Исто така, Eqralys може да се применува во иницијална доза од 450 I.E./kg, еднаш неделно, субкутано.

Во колку после 4 недели терапија, концентрацијата на хемоглобинот се зголемува за најмалку 1 g/dl (0,62 mmol/l) или бројот на ретикулоцитите се зголемува за ≥ 40.000 клетки/ μ l во однос на почетните вредности, дозата останува иста (150 I.E./kg 3 пати неделно или 450 I.E./kg еднаш неделно). Во колку зголемувањето на хемоглобинот е помало од 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) и порастот на бројот на ретикулоцити е помал од 40.000 клетки/ μ l во однос на почетните вредности, дозата се зголемува на 300 I.E./kg 3 пати неделно. Во колку после наредните 4 недели терапија со дозата од 300 I.E./kg 3 пати неделно, концентрациите на хемоглобин се зголемат за ≥ 1 g/dl (0,62 mmol/l) или бројот на ретикулоцити се зголеми за ≥ 40.000 клетки/ μ l, терапијата се продолжува со дозата од 300 I.E./kg, 3 пати неделно. Меѓутоа, во колку зголемувањето на хемоглобинот е < 1 g/dl ($< 0,62$ mmol/l) и порастот на



бројот на ретикулоцити е < 40.000 клетки/ μl во однос на почетните вредности, мала е веројатноста дека ќе се постигне одговор и терапијата треба да се прекине.

Препорачаниот начин на дозирање е прикажан шематски:

150 I.E./kg, 3 x неделно
или 450 I.E./kg 1 x неделно

Во тек на 4 недели

Пораст на бројот на ретикулоцити $\geq 40.000/\mu\text{l}$
или пораст на Hb ≥ 1 g/dl

Целни вредности на Hb (10 - 12 g/dl)

Пораст на бројот на ретикулоцити $\geq 40.000/\mu\text{l}$
или пораст на Hb ≥ 1 g/dl

Пораст на бројот на ретикулоцити $< 40.000/\mu\text{l}$
и пораст на Hb < 1 g/dl

300 I.E./kg, 3 x неделно, во тек на 4 недели

Пораст на бројот на ретикулоцити $< 40.000/\mu\text{l}$
и пораст на Hb < 1 g/dl

Прекинување на терапијата

По постигнување на терапевската цел за секој пациент посебно, дозата се намалува за 25 до 50% за да се задржат концентрациите на хемоглобин на тоа ниво. Треба да се разгледа адекватна титрација на дозата..

Прилагодување на дозата

Во колку брзината на зголемувањето на хемоглобинот е > 2 g/dl ($> 1,25$ mmol/l) месечно, дозата на лекот Eqralys се намалува за 25 - 50%. Во колку вредностите на хемоглобинот се поголеми од 12 g/dl (7,5 mmol/l), терапијата се прекинува додека вредностите на хемоглобинот не се намалат на 12 g/dl (7,5 mmol/l) или помалку, после што терапијата се продолжува со доза која е за 25% помала од претходната.

Возрасни хируршки пациенти на програма за преоперативна донација на аутологна крв

Eqralys се применува интравенски.

Во време на донацијата на крв, Eqralys треба да се применува по завршување на процесот на донација на крв.

Кај пациенти со блага анемија (хематокрит 33 - 39%), кај кои се бара предепозит ≥ 4 единици крв, се применува доза од 600 I.E./kg, 2 пати неделно, во тек на 3 недели пред операцијата.

Сите пациенти кои се на терапија со лекот Eqralys треба да добијат адекватна надокнада на железо (пр. перорално 200 mg/ден елементарно железо) во текот на терапевскиот период. Железото треба да се примени колку што е можно порано, дури и повеќе недели пред иницијалниот аутологен предепозит, како би се достигнале адекватни резерви на железо пред почетокот на терапијата со лекот Eqralys.



Начин на примена

За упатството за употреба на лекот, пред примена да се види дел 6.6.

Интравенска примена

Интравенската инјекција треба да се даде во тек на најмалку 1 - 5 min во зависност од вкупната доза. Кај пациентите на хемодијализа, може да се даде болус инјекција во тек на дијализната процедура преку соодветен венски пристап во дијализната линија. Алтернативно, инјекцијата може да се даде на крајот од дијализната процедура во постоечката канила. Во истата канила веднаш после тоа се вбригува 10 ml 0,9% NaCl (9 mg/ml) како би се испрала заостанатата количина од лекот и би се овозможил негов комплетен влез во циркулацијата.

Спора интравенска примена се препорачува кај пациенти кои реагираат на терапијата со појава на симптоми слични на грип ("flu-like" симптоми).

Препаратот не треба да се применува во интравенска инфузија, ниту да се меша со други лекови (види дел 6.2.).

Субкутана примена

Во едно инјекциско место не смее да се инјектира волумен поголем од 1 ml. Во колку се даваат поголеми количини треба да се изберат неколку инјекциони места.

Инјекциите се даваат во пределот на екстремитетите или предниот stomачен зид.

4.3 КОНТРАИНДИКАЦИИ

- Преосетливост на еритропоетин или на било која друга составна компонента на препаратот (види дел 6.1.).
- Пациентите кај кои поради терапија со било кој еритропоетин дошло до појава на изолирана аплазија на црвената крвна лоза (Pure Red Cell Aplasia – PRCA) не треба да примаат Eqralys ниту било кој друг препарат на еритропоетин (види дел 4.4).
- Нерегулирана хипертензија.
- При употреба на лекот Eqralys за зголемена продукција на автологна крв, контраиндикации се: инфаркт на миокардот или цереброваскуларен инсулт во рамките на еден месец пред терапијата, нестабилна ангина пекторис, зголемен ризик од длабока венска тромбоза, како што е венска тромбемболија во анамнезата.
- Пациенти кои од било која причина не можат да примаат соодветна профилакса за тромбоза.

4.4 ПОСЕБНИ МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ И ПРЕДУПРЕДУВАЊЕ

Општи предупредувања и мерки на претпазливост

Како и кај примената на другите еритропоетини, во текот на терапијата со Eqralys може да дојде до зголемување на крвниот притисок. Поради тоа е неопходно следење и адекватна контрола на крвниот притисок пред терапијата, во иницијалната фаза и редовно во текот на терапијата со Eqralys. Во текот на терапијата со еритропоетин може да биде потребно да се започне со антихипертензивна терапија или да се зголеми дозата на антихипертензивната терапија која веќе се применува. Во колку не се постигне адекватна контрола на крвниот притисок, терапијата со Eqralys треба да се прекине.

Eqralys треба со претпазливост да се применува кај пациенти со епилепсија и кај пациенти со хронична инсуфициенција на црниот дроб.



Во текот на терапијата со еритропоетин може да дојде до умерено, дозно зависно зголемување на бројот на тромбоцитите во границите на нормалните вредности. Бројот на тромбоцитите се нормализира во текот на терапијата. Препорачливо е редовно следење на бројот на тромбоцити во текот на првите 8 недели од терапијата.

Пред почетокот и во текот на терапијата со Eqralys треба да се имаат во предвид и адекватно да се лекуваат и другите причини за анемија (дефицит на железо, хемолiza, крварење, дефицит на витамин B₁₂ или фолна киселина). Во повеќето случаи вредностите на феритин во крвта опаѓаат истовремено со порастот на хематокритот. За да се постигне оптимален одговор на терапијата, треба да се обезбеди адекватно депо на железо:

- Кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција и вредности на феритин во серум под 100 ng/ml, се препорачува перорална надокнада на железо во дози од 200-300 mg/ден (100 - 200 mg/ден кај педијатриски пациенти).
- Кај пациенти со карцином кај кои сатурацијата на трансферин е под 20% се препорачува перорална надокнада на железо во дози од 200 - 300 mg/ден.

Кај пациенти со карцином треба да се испитаат сите наведени додатни причини за анемија пред донесувањето на одлука за зголемување на дозата на еритропоетин.

Во случај на парадоксално намалување на концентрацијата на хемоглобинот и развој на тешка анемија придружена со ниски вредности на ретикулоцити, треба веднаш да се прекине терапијата со епоетин и да се спроведе тестирање на анти-еритропоетински антитела. Овие случаи се пријавени кај пациенти со хепатитис С кои биле на терапија со рибавирин и интерферон и истовремено примале епоетини. Епоетините не се одобрени во терапија на анемија поврзана со хепатитис С.

Со цел да се унапреди следењето на агенсите за стимулација на еритропоезата (Erythropoiesis-stimulating agents-ESA), називот ESA треба да биде јасно назначен во медицинската документација на пациентот.

Во периперативниот период треба да се почитуваат начелата за добра пракса во ракувањето со крвта.

Препаратот Eqralys содржи фенилаланин. Можно е штетно дејствување кај пациенти со фенилкетонурија.

Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23 mg) по доза, што одговара на есенцијалниот „слободен натриум“.

Пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција

Концентрација на хемоглобин

Кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција одржуваната концентрација на хемоглобин не смее да биде поголема од горната граница на целните концентрации препорачани во делот 4.2. Во клиничките испитувања е регистриран поголем ризик од смрт и сериозни кардиоваскуларни и цереброваскуларни настани вклучувајќи инсулт кога, поради примена на ESA, вредностите на хемоглобин биле повисоки од 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинички студии не покажале значајна корист од примената на еритропоетин кога концентрациите на хемоглобин биле над нивото потребно за контрола на симптомите на анемијата и за избегнување на трансфузијата на крв.

Неопходна е редовна контрола на вредностите на хемоглобин се додека неговите вредности не се стабилизираат, како и периодично после тоа. За да се намали ризикот од настанувањето или влошувањето на хипертензијата, брзината на зголемувањето на хемоглобинот треба биде околу 1 g/dl (0,62 mmol/l) месечно и не смее да биде поголема од 2 g/dl (1,25 mmol/l) месечно.

Пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција кои го примаат лекот Eqralys субкутано треба редовно да се следат со цел навремено откривање на губитокот на ефикасност на препаратот. Губиток на ефикасност се дефинира како изостанување или намалување на одговорот на терапијата со препаратот Eqralys кај пациенти кај кои претходно постоел одговор на оваа терапија, а се забележува како константно намалување на концентрацијата на хемоглобин без оглед на зголемувањето на дозата на препаратот Eqralys.

Во колку изостане одговорот на терапијата со еритропетин треба да се разгледаат други причини, како што се: дефицит на железо, витамин B₁₂ или фолна киселина; интоксикација со алуминиум; интеркурентни инфекции; инфламаторни состојби или трауми; окултно крварење; хемолиза или фиброза на коскената срж од било кое потекло.

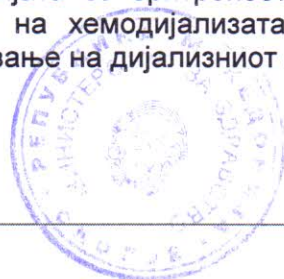
Регистрирани се ретки случаи изолирана аплазија на црвената крвна лоза (PRCA) посредувана со антитела по субкутана примена на еритропоетин кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција. Кај пациенти кај кои дошло до нагло намалување на ефикасноста на лекот кое се манифестира со намалување на вредностите на хемоглобин (1 - 2 g/dl месечно) и зголемена потреба за трансфузија, треба да се преконтролира бројот на ретикулоцитите и типичните причини за изостанокот на терапискиот одговор (пр. дефицит на железо, фолна киселина, B₁₂ витамин, интоксикација со алуминиум, инфекции или инфламации, крварење или хемолиза). Во колку не се идентификуваат други причини за намалување на ефикасноста, треба да се размислува за испитување на коскената срж со цел поставување на дијагноза PRCA.

Во колку се постави дијагноза PRCA, терапијата со Eqralys треба веднаш да се прекине и да се спроведе тестирање на присуство на антитела на еритропоетин. Пациентите не смеат да се префрлат на друг препарат, бидејќи постои ризик од вкрстена реакција на создадените антитела со други еритропоетини. Треба да се исклучат други причини за PRCA и да се примени адекватна терапија.

Препорачливо е редовно следење на бројот на ретикулоцити со цел навремено откривање на намалувањето на ефикасноста на терапијата кај пациентите со хронична бубрежна инсуфициенција.

Во изолирани случаи е забележана хиперкалиемија. Кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција корекцијата на анемијата може да предизвика зголемување на апетитот, а со тоа и зголемен внес на калиум и протеини. Може да биде потребно периодично прилагодување на пропишаниот дијализен режим како би се одржале вредностите на уреа, креатинин и калиум одржале во рамките на посакуваниот опсег. Кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција треба редовно да се следат електролитите во серум. Во колку дојде до зголемување на нивото на калиум во серум треба да се разгледа можноста од прекинување на терапијата со еритропоетин додека хиперкалиемијата не се корегира.

Поради зголемување на хематокритот во текот на терапијата со еритропоетин често е потребно зголемување на дозата на хепарин во текот на хемодијализата. Во колку хепаринизацијата не е оптимална, може да дојде до запушување на дијализниот систем.



Врз основа на расположивите податоци, корегирањето на анемијата со еритропетин кај возрасни пациенти со бубрежна инсуфициенција пред дијализа не ја забрзува прогресијата на бубрежната инсуфициенција.

Возрасни пациенти со карцином кои се на хемотерапија и имаат симптоматска анемија
Во процената на ефикасноста на терапијата со еритропетин кај пациентите со карцином кои се на хемотерапија (пациенти со ризик од трансфузија), треба да се земе во предвид фактот дека еритропетин индуцирани еритроцити ќе се појават 2-3 недели по примената на еритропетин.

Неопходна е редовна контрола на хемоглобинот се додека неговите вредности не се стабилизираат, како и периодично после тоа. Во колку брзината на порастот на хемоглобин е поголема од 12 g/dl (7,5 mmol/l) дозата на еритропетин се корегира за да се намали ризикот од компликации настанати поради тромбоза (види дел 4.2.).

Кај пациенти со карцином кои примале еритропетин регистрирана е зголемена инциденца на тромбо-емболиски васкуларни компликации (види дел 4.8). Поради тоа, треба да се процени дали користа од терапијата го оправдува потенцијалниот ризик, посебно кај пациенти со висок ризик од тромбоемболиски настани, како што се гојазност и претходни епизоди на тромбо-емболиски компликации (пр. Длабока венска тромбоза или емболија на белите дробови).

Возрасни хируршки пациенти на програма на преоперативна донација на автологна крв
Треба да се постапува во согласност со предупредувањата и мерките на претпазливост поврзани со преоперативна донација на автологна крв, посебно во поглед на надокнадата на волуменот.

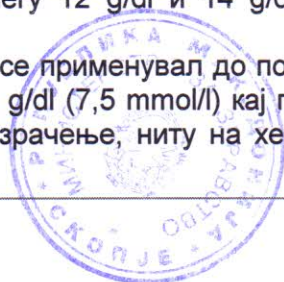
Потенцијал на туморскиот раст

Епоетините се фактори на раст кои примарно го стимулираат создавањето на еритроцити. Рецепторите за еритропетин можат да се наоѓаат на површината на разни туморски клетки. Како и за сите фактори на раст, постои мислење дека епоетините можат да го стимулираат растот на било кој малигнитет. Во неколку контролирани испитувања епоетините не го зголемиле вкупното преживување, ниту го намалиле ризикот од прогресија на туморот кај пациенти со анемија поврзана со карцином.

Неколку контролирани клинички испитувања, во кои еритропетин е применуван кај пациенти со разни типови на тумори, вклучувајќи планоцелуларен карцином на главата и вратот, карцином на белите дробови и карцином на дојка, покажале необјаснив пораст на морталитетот.

Во контролираните клинички испитувања примената на епоетин алфа и други стимулатори на еритропоезата (ESA) е покажано:

- Скратување на времето до прогресија на туморот кај пациенти со напреднат карцином на глава и врат кои биле на терапија со зрачење, кога епоетин се применувал до постигнување на целните концентрации на хемоглобин над 14 g/dl (8,7 mmol/l);
- Намалување на вкупното преживување и пораст на смртноста поради прогресија на болеста после 4 месеци кај пациенти со метастатски карцином на дојка кои примале хемотерапија, кога епоетин се применувал до постигнување на целните концентрации на хемоглобин помеѓу 12 g/dl и 14 g/dl (7,5 - 8,7 mmol/l);
- Зголемување на ризикот од смрт кога епоетин се применувал до постигнување на целните концентрации на хемоглобин од 12 g/dl (7,5 mmol/l) кај пациенти со активен малигнитет кои не се на терапија со зрачење, ниту на хемотерапија.



Стимулаторите на еритропоезата не се индицирани за лекување на оваа група на пациенти.

Во склад со горе изнесеното, во некои клинички ситуации се преферира трансфузија на крв за лекување на анемија кај пациенти со карцином. Одлуката за воведување на терапија со рекомбинантен еритропоетин треба да се заснова на процената на односот корист и ризик за секој пациент посебно. Факторите, кои треба да се разгледаат се типот и стадиумот на туморот, степенот на анемија, очекуваното преживување, условите за лекување и желбата на пациентот (види дел 5.1.).

4.5 ИНТЕРАКЦИИ СО ДРУГИ ЛЕКОВИ И ДРУГИ ФОРМИ НА ИНТЕРАКЦИИ

Нема докази дека употребата на еритропоетин влијае на метаболизмот на другите лекови.

Меѓутоа, со оглед на тоа дека циклоспоринот се врзува за црвените крвни зрнца постои можност од интеракција со други лекови. Во колку еритропоетин се применува истовремено со циклоспорин, треба редовно да се следи вредноста на циклоспорин во крвта и во колку дојде до пораст на хематокритот да се корегира дозата на циклоспорин.

Не постојат податоци кои одат во прилог на интеракција помеѓу еритропоетин и G-CSF (фактор на стимулација на гранулоцитите) или GM-CSF (фактор на стимулација на гранулоцитите и макрофагите) во поглед на хематолошката диференцијација или пролиферација во примероци на биопсија на тумори во *in vitro* услови.

4.6 ФЕРТИЛИТЕТ, БРЕМЕНОСТ И ДОЕЊЕ

Не постојат адекватни, добро контролирани испитувања кај бремени жени. Испитувањата на животни покажале репродуктивна токсичност (види дел 5.3.). Еритропоетин може да се користи во текот на бременоста и доењето исклучиво во колку потенцијалната корист за мајката го надминува потенцијалниот ризик по фетусот (доенчето).

4.7 ВЛИЈАНИЕ НА ПСИХОФИЗИЧКИТЕ СПОСОБНОСТИ ПРИ УПРАВУВАЊЕ СО МОТОРНИ ВОЗИЛА И РАКУВАЊЕ СО МАШИНИ

Eqalys не влијае или има занемарливо влијание врз психифизичките способности при управување со моторно возило или ракување со машини.

4.8 НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Eqalys е биолошки препарат. Податоците од клиничките испитувања со Eqalys се во корелација со профилот на несаканите дејства на другите регистрирани еритропоетини. Врз основа на резултатите од клиничките испитувања на другите еритропоетини, појавата на несакани дејства се очекува кај околу 8% од пациентите. Несаканите дејства главно се јавуваат кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција и малигнитет. Најчесто се јавува главоболка и дозно зависно зголемување на крвниот притисок. Може да настане хипертензивна криза со симптоми слични на енцефалопатија. Треба да се обрати внимание на појавата на нагло настанати, прободувачки главоболки слични на мигрена, како на можен знак на предупредување.

Кај пациенти кои примале еритропоетини, пријавена е појава на тромботички/васкуларни настани, како што се исхемија на миокардот, инфаркт на миокардот, цереброваскуларни настани (пр. церебрална хеморагија, церебрален инфаркт), транзиторни исхемични напади,



длабока венска тромбоза, артериска тромбоза, белодробна емболија, анеуризма, тромбоза на крвните садови на ретината, коагулација на крвта во дијализниот систем.

По лекување со епоетин алфа во тек на неколку месеци или години пријавена е појава на еритробластопенија (PRCA) посредувана со антитела. Кај повеќето од овие пациенти постоеле антитела на еритропоетин (види дел 4.3. и 4.4.).

Во овој дел зачестеноста на несаканите дејства е дефинирана на следниот начин: многу чести (> 1/10), чести (>1/100 и <1/10), повремени (>1/1000 и <1/100), ретки (>1/10.000 и <1/1000), многу ретки (<1/10.000) и оние чија зачестеност не е позната (не може да се процени врз основа на расположивите податоци).

Органски систем	Зачестеност	Несакано дејство
Нарушувања на ниво на крвта и лимфниот систем	Многу ретко	Тромбоцитоза (да се види дел 4.4)
	Зачестеноста не е позната	Еритробластопенија посредувана од антитела (PRCA)
Имунолошки нарушувања	Ретко	Реакција на преосетливост
	Многу ретко	Анафилактички реакции
Нарушувања на нервниот систем	Многу често	Вртоглавица (пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција)
		Главоболка (пациенти со карцином)
	Често	Вртоглавица ((пациенти со карцином)
		Главоболка (пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција)
		Инсулт
	Повремено	Церебрална хеморагија
	Зачестеноста не е позната	Церебрален инфаркт
		Транзиторни исхемични напади
		Хипертензивна енцефалопатија
Нарушувања на ниво на око	Зачестеноста не е позната	Тромбоза на крвните садови на ретината
Кардиолошки нарушувања	Зачестеноста не е позната	Инфаркт на миокардот
		Исхемија на миокардот
Васкуларни нарушувања	Често	Тромбоза на длабоки вени (пациенти со карцином)
		Пораст на крвниот притисок
	Зачестеноста не е позната	Анеуризми
		Артериска тромбоза
		Тромбоза на длабоки вени (пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција)
		Хипертензивни кризи
Респираторни, торакални	Често	Белодробна емболија (пациенти со карцином)



и медијастинални нарушувања	Зачестеноста не е позната	Белодробна емболија (пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција)
Нарушувања на ниво на кожа и поткожно ткиво	Често	Неспецифичен кожен осип
	Многу ретко	Ангиедем
	Зачестеноста не е позната	Пруритус
Нарушувања на мускуло- скелетното, сврзното и коскено ткиво	Многу често	Болка во зглобовите (пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција)
	Често	Болка во зглобовите (пациенти со карцином)
Останати нарушувања и реакции на местото на примена	Многу често	“Flu-like” симптоми (пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција)
		Чувство на слабост (пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција)
		Замор (пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција)
	Често	“Flu-like” симптоми (пациенти со карцином)
		Чувство на слабост (пациенти со карцином)
Повреди и труења	Често	Замор (пациенти со карцином)
		Згрутчување на крвта во дијализниот систем

Возрасни и деца на хемодијализа, возрасни на перитонеална дијализа и возрасни пациенти со бубрежна инсуфициенција пред дијализа

Најчесто несакано дејство при терапија со епоетин алфа е дозно зависно зголемување на крвниот притисок или влошување на веќе постоечката хипертензија. Зголемувањето на крвниот притисок може да се регулира со лекови. Препорачливо е следење на крвниот притисок особено на почетокот на терапијата. Во изолирани случаи регистрирани се следните несакани дејства кај пациенти со нормален и низок крвен притисок: хипертензивна криза со симптоми кои потескаат на енцефалопатија (пр. главоболка и конфузија) и генерализирани тонично-клонични напади, кои налагаат итна медицинска интервенција во интензивна нега. Како на можен знак на влошување, посебна претпазливост треба да се посвети на главоболката, која настанува нагло, има прободувачки карактер и е слична на мигрена.

Кај пациентите кои се склони кон хипотензија и кон компликации на атриовенска фистула (пр. стеноза, анеуризми и др.) може да дојде до тромбоза на шант. Кај овие пациенти препорачлива е рана ревизија на шантот и профилакса на тромбозата со примена на пример на ацетилсалицилна киселина.

Возрасни пациенти со карцином кои се на хемотерапија и имаат симптоматска анемија

Кај пациенти лекувани со епоетин алфа може да дојде до хипертензија. Поради тоа е потребна редовна контрола на концентрациите на хемоглобинот и крвниот притисок.



Зголемена инциденца на тромботички васкуларни настани е регистрирана кај пациенти на терапија со стимулатори на еритропоезата (види дел 4.4. и 4.8 - Општи).

Возрасни хируршки пациенти на програма на преоперативна донација на автологна крв

Независно од терапијата со еритропоетин, тромботички и васкуларни настани можат да се јават после повторувани флеботомии кај хируршки пациенти со веќе постоечка кардиоваскуларна болест. Поради тоа, кај пациентите на програма за преоперативна донација на автологна крв треба да се врши рутинска надокнада на волуменот.

4.9 ПРЕДОЗИРАЊЕ

Еритропоетин има мошне голема терапевска ширина. Предозирањето со еритропоетин може да се манифестира со поинтензивни фармаколошки ефекти на хормонот. Во колку дојде до изразито зголемување на вредностите на хемоглобинот, може да се направи флеботомија. Во колку е неопходно се обезбедува додатна супортивна терапија.

5.0 ФАРМАКОЛОШКИ ОСОБЕНОСТИ

5.1 ФАРМАКОДИНАМСКИ СВОЈСТВА

Фармакотерапевтска група:

Останати антианемиски препарати.

АТС код: B03XA01

Eqralys е биосимиларен лек. Детални информации се достапни на веб страната на Европската Агенција за лекови <http://www.ema.europa.eu>.

Еритропоетин е хормон со гликопротеинска структура, кој со стимулација на митозата и диференцијацијата го забрзува стварањето на еритроцити од прекурзорните стем клетки.

Вкупната молекулска маса на еритропоетинот изнесува 32000 - 40000 далтони. На протеинскиот дел од молекулата отпаѓаат 58% од молекулската маса и се состои од 165 аминокиселини. Четири јагленохидратни ланци се врзани за протеинскиот дел со три N-гликозидни и една O-гликозидна врска. Аминокиселинската секвенца на епоетин зета е идентична, а јагленохидратниот дел е сличен со истиот во ендогениот хуман еритропоетин изолиран од урината на анемични пациенти.

Биолошката ефикасност на еритропоетин е покажана на повеќе анимални модели во *in vivo* услови (здрави и анемични стаорци, глвци со полицитемија). После примената на еритропоетин бројот на еритроцити, нивото на хемоглобин и бројот на ретикулоцитите расте, како и брзината на инкорпорација на ⁵⁹Fe.

Испитувањата во *in vitro* услови покажале дека после инкубација на еритроидните нуклеински клетки од слезенка (клеточни култури од слезенка на глушец) со еритропоетин доаѓа до пораст на инкорпорацијата на ³H-thimidin. На клеточни култури од хумана коскена срж е покажано дека еритропоетин специфично ја стимулира еритропоезата и дека не влијае на леукопоезата. Не е регистрирано цитотоксично дејство на еритропоетин на клетките на коскената срж.

Како и другите хематопоетски фактори на раст, еритропоетин во *in vitro* услови има стимулативно дејство на хуманите ендотелни клетки.



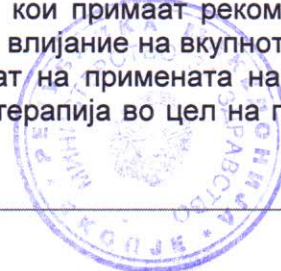
Во три плацебо контролирани клинички испитувања биле вклучени 721 пациент кои примале хемотерапија (освен хемотерапија на база на платина), од кои 389 биле со хематолошки малигнитет (221 со мултипли миелом, 144 со non-Hodgkin лимфом и 24 со други типови на хематолошки малигнитет) и 332 пациенти со солидни тумори (172 со карцином на дојка, 64 со гинеколошки карцином, 23 со карцином на белите дробови, 22 со карцином на простата, 21 со гастроинтестинални и 30 пациенти со други тумори). Во две големи, отворени клинички студии биле вклучени 2697 пациенти со карцином кои примале хемотерапија (освен хемотерапија на база на платина), од кои 1895 биле со солидни тумори (683 со карцином на дојка, 260 со карцином на белите дробови, 174 со гинеколошки карцином, 300 пациенти со гастроинтестинални карциноми и 478 пациенти со други тумори) и 802 пациенти со хематолошки малигнитет.

Во проспективно, рандомизирано, двојно слепо, плацебо контролирано клиничко испитување кај 375 пациенти со анемија и разни немиелоидни малигнитети, кои примале хемотерапија (освен хемотерапија на база на платина), регистрирано е значајно намалување на секвелите на анемија (пр. слабост, намалена енергија и физичка активност), што било проценето врз основа на следните скали: Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) generale scale, FACT-An fatigue scale и Cancer Linear Analogue Scale (CLAS). Две помали рандомизирани, плацебо контролирани испитувања не покажале значајно подобрување на квалитетот на живот кај пациентите евалуиран со EORTC-QLQ-C30 или CLAS скалата.

Еритропоетин е фактор на раст кој примарно го стимулира стварањето на еритроцити. Еритропоетинските рецептори може да се наоѓаат на површината на разни туморски клетки.

Преживувањето и туморската прогресија се испитувани во пет големи, контролирани испитувања на вкупно 2833 пациенти. Четири испитувања биле двојно слепи, плацебо контролирани, а петото испитување било изведено како отворено. Во испитувањата биле вклучени пациенти на хемотерапија (во две испитувања) и пациенти кај кои примената на стимулатори на еритропоезата не е индицирана (анемија кај пациенти со карцином кои не се на хемотерапија и пациенти со карцином на глава и врат кои се на терапија со зрачење). Целната концентрација на хемоглобин во две испитувања била >13 g/dl, а во останатите три 12 - 14 g/dl. Во отвореното испитување не постоела разлика во вкупното преживување помеѓу пациентите лекувани со рекомбинантен хуман еритропоетин и контролната група. Во четирите плацебо контролирани испитувања односот на ризик (HR - hazard ratio) за вкупното преживување изнесувал 1,25 - 2,47 во корист на контролната група. Овие испитувања покажале необјаснив, статистички значајно повиок морталитет кај пациентите со анемија поврзана со разни чести малигнитети кои примале рекомбинантен еритропоетин, во споредба со контролната група. Исходот на вкупното преживување во овие испитувања не може на задоволителен начин да ја објасни разликата во инциденцата на тромбоза и пропратните компликации помеѓу оние кои примале рекомбинантен хуман еритропоетин и оние во контролната група.

Спроведена е мета анализа која опфатила повеќе од 9000 пациенти со карцином кои учествувале во 57 клинички испитувања. Мета анализата на податоците за вкупното преживување изнесува 1,08 во корист на контролната група (95% CI: 0,99 - 1,18; 42 испитувања и 8167 пациенти). Регистриран е поголем релативен ризик од тромбоемболиски настани (RR 1,67, 95% CI: 1,35 - 2,06; 35 испитувања и 6769 пациенти) кај пациентите лекувани со рекомбинантен хуман еритропоетин. Постои зголемен ризик од појава на тромбоемболиски настани кај пациентите со карцином кои примаат рекомбинантен хуман еритропетин и не може да се исклучи неговото негативно влијание на вкупното преживување. Не е јасно во која мера овие резултати се однесуваат на примената на рекомбинантен хуман еритропоетин кај пациенти со карцином на хемотерапија во цел на постигнување на



концентрации на хемоглобин помали од 13 g/dl, бидејќи во оваа анализа биле вклучени мал број на такви пациенти.

Исто така, била спроведена анализа на податоци на повеќе од 13900 пациенти со карцином (хемотерапија, терапија со зрачење, комбинирана терапија со зрачење и хемотерапија и без терапија), кои биле вклучени во 53 контролирани клинички испитувања и кои биле лекувани со одредени епоетини. Мета-анализата на вкупно преживување покажала *hazard ratio* од 1,06 во корист на контролата (95% CI: 1.00, 1.12; 53 испитувања и 13933 пациенти), а за пациентите со карцином кои биле на хемотерапија, *hazard ratio* на вкупното преживување изнесувал 1,04 (95% CI: 0,97, 1.11; 38 испитувања и 10441 пациенти). Мета-анализата исто така покажала конзистентен и сигнификантно зголемен релативен ризик од тромбоемболиски настани кај пациенти на терапија со рекомбинантен хуман еритропоетин (да се види дел 4.4.).

Во рандомизирано, душло слепо, плацебо контролирано испитување на 4038 пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција кои не се на дијализа, со дијабетес тип 2 и вредности на хемоглобин $\leq 11\text{g/dL}$, пациентите добивале или дарбепоедин алфа до целните вредности на хемоглобин од 13 g/dL или плацебо (да се види дел 4.4.). Во ова испитување не била постигната примарната цел, односно не е показано намалување на ризикот од вкупен морталитет, кардиоваскуларен морбидитет или терминален стадиум на бубрежна болест. Анализата на индивидуалните компоненти на примарната цел ги покажале следните HR (95% CI): смртен исход 1,05 (0,92; 1,21), инсулт 1,92 (1,38; 2,68), конгестивна срцева инсуфициенција 0,89 (0,74; 1,08), инфаркт на миокардот 0,96 (0,75; 1,23), хоспитализација поради исхемија на миокардот 0,84 (0,55; 1,27), терминален стадиум на бубрежна болест 1,02 (0,87; 1,18).

5.2 ФАРМАКОКИНЕТСКИ СВОЈСТВА

Интравенски начин на примена

После повторувана интравенска примена, полувремето на елиминација на еритропоетин кај здрави доброволци изнесува околу 4 часа, додека е нешто подолго кај пациенти со бубрежна инсуфициенција и изнесува околу 5 часа. Кај деца полувремето на елиминација изнесува околу 6 часа.

Субкутан начин на примена

После поткожно инјектирање, концентрациите на лекот во серумот се многу помали отколку после интравенска администрација. Нивото на лекот во серумот расте постепено и максималните концентрации се постигнуваат 12 до 18 часа по субкутаната администрација. Максималната концентрација е секогаш значајно помала од максималните концентрации кои се постигнуваат по интравенска администрација (околу 1/20 концентрација).

Не доаѓа до акумулација, имено концентрациите на лекот остануваат исти, без оглед дали се одредуваат 24 часа по првата инјекција или 24 часа по последната инјекција.

Тешко е да се одреди полувремето на елиминација после субкутана администрација. Се проценува дека полувремето на елиминација изнесува околу 24 часа. Биорасположивоста по субкутана администрација е многу помала отколку после интравенска администрација и изнесува околу 20%.

5.3 ПРЕТКЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА СИГУРНОСТА НА ЛЕКОТ

Во некои претклинички токсиколошки испитувања (кај кучиња и стаорци, но не и кај мајмуни) терапијата со еритропоетин била поврзана со субклиничка фиброза на коскената срж. Фиброзата на коскената срж е позната компликација на хроничната бубрежна



инсуфициенција кај луѓе и може да биде последица на секундарен хипопаратиреоидизам или други непознати фактори. Во студијата спроведена кај хемодијализни пациенти инциденцата на фиброза на коскената срж не била повисока во испитуваната група која примала еритропоетин во тек на 3 години, во споредба со соодветната контролна група на дијализа која не примала еритропоетин.

Испитувањата на животни покажале дека еритропоетин влијае на намалувањето на телесната маса на фетусот, успорување на осификацијата и зголемувањето на феталниот морталитет, кога се применува во неделни дози од 20 пати поголеми од неделните терапевтски дози кај луѓе. Овие промени се сметаат за секундарни поради намалувањето на телесната маса на мајката.

Во тестовите на мутагеност, еритропоетин не индуцирал мутации на бактерискиот ген, не предизвикал хромозомски аберации во клеточните култури од цицачи, како ни во *in vivo* услови во микронуклеусниот тест кај глувци. Повеќегодишни испитувања на канцерогенсоста не се спроведени. Во литературата постојат контрадикторни податоци во однос на потенцијалот на еритропоетин да предизвика пролиферација на туморските клетки. Овие податоци се базирани на *in vitro* истражувањата на хумани туморски примероци, но нивното значење за клиничката пракса останува нејасно.

6.0 ФАРМАЦЕВТСКИ ОСОБЕНОСТИ

6.1 ЛИСТА НА ЕКСЦИПИЕНСИ

- Полисорбат 20;
- Динатриум фосфат, дихидрат;
- Натриум дихидрогенфосфат, дихидрат ;
- Калциум хлорид, дихидрат;
- Глицин;
- Леуцин;
- Изолеуцин;
- Треонин;
- Глутаминска киселина;
- Фенилаланин;
- Натриум хлорид;
- Натриум хидроксид (за корекција на pH);
- Хлороводородна киселина (за корекција на pH);
- Вода за инјекции.

6.2 ИНКОМПАТИБИЛНОСТИ

Поради недостаток на испитувања на компатибилноста, лекот Eqralys не смее да се меша со други лекови.

6.3 РОК НА ТРАЕЊЕ

Eqralys, 1000 I.E./0,3 ml, раствор за инјектирање: 30 месеци.

Eqralys, 2000 I.E./0,6 ml, раствор за инјектирање: 30 месеци.

Eqralys, 4000 I.E./0,4 ml, раствор за инјектирање: 30 месеци.

Eqralys, 10.000 I.E./1,0 ml, раствор за инјектирање: 30 месеци.

Eqralys, 20.000 I.E./0,5 ml, раствор за инјектирање: 30 месеци.

Да не се употребува по истекот на рокот на траење.

6.4 НАЧИН НА ЧУВАЊЕ

Да се чува во фрижидер на температура од 2 до 8°C. Да не се замрзнува.
Препаратот да се чува во оригинално пакување, со цел да се заштити од светлина.

6.5 ПАКУВАЊЕ

Една кутија содржи 1 или 6 наполнети инјекциски шприцеви со фиксирани игли.
Стаклени шприцеви (стакло тип I) со заштитна фиксирана челична игла и клип (PTFE, политетрафлуоретилен).

6.6 ИНСТРУКЦИИ ЗА УПОТРЕБА И РАКУВАЊЕ

Упатство за ракување со препаратот Eqralys:

1. По вадењето на шприцот од блистерот, да се провери дали е растворот во инјекцискиот шприц бистар, безбоен и без видливи честички.
2. Да се извади заштитниот поклопец од иглата и да се истисне воздухот од шприцот и иглата, со поставување на шприцот во вертикална положба и лесно потискување на клипот нагоре.
3. После тоа, шприцот е спремен за употреба.

Препаратот Eqralys не смее да се користи во колку:

- Блистерот е дехерметизиран или на било кој начин оштетен;
- Растворот е обоен или во него се гледаат честички;
- Дошло до излевање на растворот од шприцот во блистерот или во колку постои кондензација внатре во блистерот;
- Знаете или мислите дека растворот случајно бил замрзнат.

Препаратот Eqralys е наменет за еднократна употреба.

Препаратот Eqralys не смее да се проматува.

Целокупната неискористена количина од лекот или отпадниот материјал по неговата употреба треба да се отстранат во склад со важечките прописи.

7.0 ИМЕ И АДРЕСА НА ПРОИЗВОДИТЕЛОТ

HEMOFARM A.D.

ул. Београдски пут бб, Вршац, Р.Србија

МЕСТО НА ПРОИЗВОДСТВО

IDT Biologika GmbH, Am Pharmapark, D-06861, Dessau-Roblau, Germany
Rovi Contract Manufacturing, S.L., Julian Camarillo 35, 28037 Madrid, Spain

8.0 БРОЈ И ДАТУМ НА РЕШЕНИЕТО ЗА ПРОМЕТ**9.0 ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ/ОБНОВА НА ОДОБРЕНИЕТО****10.0 ДАТУМ НА (ДЕЛУМНА) РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ**