

#### Zkrácená informace o přípravku Binocrit®

**Název přípravku:** Binocrit 1 000 IU/0,5 ml, Binocrit 2 000 IU/1 ml, Binocrit 3 000 IU/0,3 ml, Binocrit 4 000 IU/0,4 ml, Binocrit 5 000 IU/0,5 ml, Binocrit 30 000 IU/0,75 ml, Binocrit 40 000 IU/1 ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce. Složení: 1 předplněná inj. stříkačka obsahuje 1 000 IU (8,4 µg)/ 2 000 IU (16,8 µg)/ 3 000 IU (25,2 µg)/ 4 000 IU (33,6 µg)/ 5 000 IU (42,0 µg)/ 10 000 IU (84,0 µg)/ 30 000 IU (252 µg) nebo 40 000 IU (336 µg) epoetinu alfa připraveného v buněčné linii CHO technologií rekombinantní DNA.

**Indikace:** Léčba anémie spojené s chronickým renálním selháním u pediatrických i dospělých hemodialyzovaných pacientů a dospělých pacientů dialyzovaných peritoneálně. Léčba těžké anémie ledvinového původu doprovázené klinickými příznaky u dospělých pacientů s renální insuficiencí, kteří dosud dialyzování nejsou. Léčba anémie a snížení počtu transfúzí u dospělých pacientů absolvujících chemoterapii pro onemocnění solidními tumory, maligním lymfomem nebo mnohočetným myelomem. Zvýšení přínosu u pacientů, kteří si připravují vlastní (autologní) dávky krve. Použití se musí zvážit s ohledem na hlášené riziko tromboembolických příhod. Omezení expozice alogenním krevním transfúzím u dospělých pacientů, kteří netrpí deficitem železa a jsou již zařazeni do programu velké naplánované ortopedické operace.

**Dávkování:** Léčba symptomatické anémie u dospělých a pediatrických pacientů s chronickým renálním selháním: Intravenózní podání. Požadovaná cílová koncentrace hemoglobinu leží mezi 10 a 12 g/dl u dospělých a v rozsahu 9,5 až 11 g/dl u dětských pacientů. Je třeba před zahájením terapie vyloučit jiné možné příčiny anémie. Dospělí hemodialyzovaní pacienti: Korekční fáze: 50 IU/kg 3x týdně i. v. Udržovací fáze: 25 100 IU/kg 3x týdně i. v. Pediatrickí pacienti na hemodialýze: Korekční fáze: 50 IU/kg 3x týdně, i. v. Udržovací fáze: Děti s hmotností pod 30 kg většinou vyžadují vyšší udržovací dávky než děti s hmotností nad 30 kg a než dospělí. Dospělí pacienti dialyzovaní peritoneálně: Korekční fáze: Počáteční dávka je 50 IU/kg 2x týdně i. v. Udržovací fáze: 25 až 50 IU/kg 2x týdně, rozdělena do 2 stejných injekčních dávek. Dospělí pacienti s renální insuficiencí, ale dosud bez dialýzy: Korekční fáze: Počáteční dávka je 50 IU/kg 3x týdně i. v., v případě potřeby se dávka zvyšuje po 25 IU/kg (3x týdně). Udržovací fáze: 17 až 33 IU/kg 3x týdně i. v. Max. dávka nemá přesáhnout 200 IU/kg 3x týdně. Léčba pacientů s anémií vyvolanou chemoterapií: Subkutánní podání. Cílový rozsah hemoglobinu by měl být mezi 10 g/dl a 12 g/dl. Hladina Hb by neměla být trvale vyšší než 12 g/dl. Dospělí chirurgičtí pacienti, kteří si připravují vlastní (autologní) dávky krve: Intravenózní podání. Středně anemičtí pacienti (hematokrit 33–39 %) vyžadující předzásobení krví ve výši > 4 jednotky by měli být léčeni přípravkem o velikosti dávky 600 IU/kg tělesné hmotnosti 2x týdně po dobu 3 týdnů před operací. Terapie dospělých pacientů před velkou naplánovanou ortopedickou operací: Subkutánní podání. Doporučená dávka je 600 IU/kg 1x týdně po tři týdny (21., 14. a 7. den) před výkonem, a v den výkonu (0. den). Další informace a způsob podání: viz plná verze SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. Čistá aplazie červené krevní řady (PRCA). Nekontrolovaná hypertenze. Pacienti, u kterých nelze zajistit anti-trombotickou profylaxi. U indikace „zvýšení přínosu u pacientů, kteří si připravují vlastní dávky krve“ je použití kontraindikováno u pacientů s infarktem myokardu nebo mrtvicí v měsíci předcházejícím léčbě, nestabilní anginou pectoris, zvýšeným rizikem hluboké žilní trombózy. U pacientů před velkou plánovanou ortopedickou operací, kteří neměli možnost připravit si vlastní (autologní) dávky krve, pokud pacient trpí závažným onemocněním věnitických a periferních tepen, karotid či mozkových cév, včetně nedávno prodělaného infarktu myokardu anebo mozkové cévní příhody. **Zvláštní upozornění:** Je třeba pečlivě monitorovat krevní tlak a podle potřeby jej regulovat. Pokud krevní tlak nelze udržet

pod kontrolou, je třeba léčbu přerušit. Opatrnosti je třeba při podávání epoetinu alfa při epilepsii a při chronickém selhání jater. U pacientů s karcinomem a chronickým renálním selháváním je třeba hladiny hemoglobinu systematicky sledovat. Je třeba pečlivě monitorovat hladiny hemoglobinu vzhledem k potencionálně zvýšenému riziku tromboembolických příhod a fatálních případů, když jsou pacienti léčeni s hladinou hemoglobinu nad cílovou hladinou stanovenou pro indikaci použití. Doporučuje se pravidelně monitorovat počty trombocytů během prvních 8 týdnů terapie. Před nasazením epoetinu alfa je třeba uvážit a případně léčit všechny ostatní příčiny anémie. K zajištění optimální odezvy na epoetin alfa by měly být zajištěny přiměřené zásoby železa. Velmi vzácně byla pozorována protilátkami zprostředkovaná PRCA po několika měsících až letech subkutánního podávání erythropoetinu. Pokud počet retikulocytů korigovaný podle stavu anémie je nízký, počty trombocytů a bílých krvinek normální, a pokud nelze zjistit jinou příčinu ztráty účinku, je třeba stanovit titer anti-erythropoetinových protilátek a uvážit vyšetření kostní dřeně k diagnostice PRCA. Při podezření na vznik PRCA zprostředkované anti-erythropoetinovými protilátkami je nutné ihned přestat podávat Binocrit. Paradoxní pokles hemoglobinu a rozvoj závažné anémie související s nízkým počtem retikulocytů musí být výzvou k ukončení léčby epoetinem a k provedení testu na anti-erythropoetinové protilátky. U pacientů s renální anémií se musí tento léčivý přípravek podávat i. v. U hemodialyzovaných pacientů se objevila trombóza arteriovenózní spojky, zejména u pacientů s tendencí k hypotenzi nebo s komplikacemi na arteriovenózních shuntech. U pacientů je doporučena časná revize shuntu a prevence trombózy, například podáváním kyseliny acetylsalicylové. Zvýšené hodnoty hematokritu v průběhu terapie epoetinem alfa často přinutí zvýšit dávky heparinu během hemodialýzy. Jestliže heparinizace není optimální, dialyzační systém se může ucpat. Je třeba pečlivě zvážit rizika a přínos léčby zejména u pacientů s nádorovým onemocněním a zvýšeným rizikem cévní trombózy. U pacientů před velkou naplánovanou ortopedickou operací je třeba zjistit příčinu anémie. Trombotické příhody mohou u této populace znamenat riziko. Je třeba zajistit přiměřenou antitrombotickou profylaxi. Je třeba zvláštní opatrnosti u pacientů s predispozicí k rozvoji hluboké žilní trombózy. **Interakce:** Cyklosporin se váže na červené krvinky, existuje možnost vzájemné interakce. Při současné léčbě je třeba monitorovat hladinu cyklosporinu v krvi a upravit dávky tohoto cytostatika, jakmile se hodnoty hematokritu zvýší. **Nežádoucí účinky:** Byly hlášeny závažné nežádoucí účinky zahrnující žilní a arteriální trombózu, emboli, mozkové příhody a přechodné ischemické ataky. Zvýšení krevního tlaku či zhoršení stávající hypertenze. Bolesti hlavy, nevolnost, artralgie, pyrexie, příznaky podobné chřipce. Zvláštní pozornost je třeba věnovat náhlým bodavým migrenózním bolestem hlavy jako možnému varovnému signálu, že léčba epoetinem alfa může být spojena se zvýšeným rizikem pooperačních trombotických a cévních příhod. **Uchovávání:** Uchovávejte a převázejte chlazené (2–8 °C). Chraňte před mrazem. Předplněné stříkačky uchovávejte ve vnějším obalu (krabičce), aby přípravek byl chráněn před světlem. Pro účely ambulantního použití vyjmout z chladničky a uchovávat do 25 °C po jednorázové období až 3 dní. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Sandoz GmbH, Biochemiestr. 10, A-6250 Kundl, Rakousko. **Registrační čísla:** EU/1/07/410/002, EU/1/07/410/004, EU/1/07/410/006, EU/1/07/410/008, EU/1/07/410/010, EU/1/07/410/015, EU/1/07/410/023, EU/1/07/410/025. **Datum registrace:** 28. 8. 2008. **Datum revize textu:** Březen 2011. Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis. Před předepsáním přípravku se prosím seznamte s podrobnými informacemi v platném Souhrnu údajů o přípravku nebo na adrese firmy Sandoz s.r.o. Přípravek je plně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění.

**Reference:** 1. Souhrn údajů o přípravku Binocrit®. 2. Section 4, revised European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Nephrol Dial Transplant 2004; 19 (Suppl 2): ii1–ii47.



**SANDOZ**  
Biopharmaceuticals

a Novartis company

# ESA a PRCA

## Informace pro zdravotnické pracovníky

### Epoetin alfa (Binocrit®)

Injekční roztok v předplněné injekční stříkačce s bezpečnostním krytem jehly nebo bez něho

1 000 IU/0,5 ml	2 000 IU/1 ml	3 000 IU/0,3 ml
4 000 IU/0,4 ml	5 000 IU/0,5 ml	6 000 IU/0,6 ml
7 000 IU/0,7 ml	10 000 IU/1 ml	20 000 IU/0,5 ml
30 000 IU/0,75 ml	40 000 IU/1 ml	

Sandoz s.r.o., Nagano III,  
U Nákladového nádraží 10,  
130 00 Praha 3, Česká republika

telefon: +420 221 421 611, fax: +420 221 421 629  
web: www.sandoz.cz, e-mail: office.cz@sandoz.com

 **SANDOZ**  
Biopharmaceuticals

a Novartis company

BIN/2011/10/1402/026

### Indikace a způsob podání

Indikace	Způsob podání	
	Intravenózní	Subkutánní
Léčba symptomatické anémie spojené s chronickým renálním selháním u dospělých a pediatrických pacientů na hemodialýze nebo u dospělých pacientů na peritoneální dialýze.	✓	
Léčba těžké anémie ledvinového původu doprovázené klinickými příznaky u dospělých pacientů s renální insuficiencí, kteří dosud dialyzováni nejsou.	✓	
Léčba anémie a snížení počtu transfúzí u dospělých pacientů absolvujících chemoterapii pro onemocnění solidními tumory, maligním lymfomem nebo mnohočetným myelomem, pokud je u nich transfúze vzhledem k celkovému zdravotnímu stavu riziková (například při onemocnění srdce nebo při anémii již před počátkem chemoterapie).		✓
Ke zvýšení přínosu u pacientů, kteří si připravují vlastní (autologní) dávky krve. Jeho použití k této indikaci se musí zvážit s ohledem na hlášené riziko tromboembolických příhod. Léčbu je třeba omezit na pacienty, kteří netrpí deficitem železa se středně závažnou anémií (hemoglobin 10–13 g/dl (6,2–8,1 mmol/l)), nejsou-li k dispozici procedury šetřící krev nebo jsou-li tyto procedury nedostatečné, pokud velká naplánovaná chirurgická operace vyžaduje velké množství krve (4 nebo více jednotek krve u žen nebo 5 nebo více jednotek krve u mužů).	✓	
Pokud při transfúzi hrozí vysoké riziko komplikací, lze Binocrit® použít k omezení expozice alogenním krevním transfúzím u dospělých pacientů, kteří netrpí deficitem železa a jsou již zařazeni do programu velké naplánované ortopedické operace. Použití je třeba omezit na pacienty se středně závažnou anémií (např. Hb 10–13 g/dl nebo 6,2–8,1 mmol/l), kteří neměli možnost připravit si vlastní (autologní) krevní dávky předem a u nichž se očekává ztráta krve 900–1800 ml.		✓

### Co je PRCA?

- Čistá aplazie červené krevní řady (pure red-cell aplasia – PRCA) je velmi vzácný nežádoucí účinek léčby látkami stimulujícími tvorbu erytrocytů (ESA).<sup>1</sup> K PRCA může dojít v případě, že podávání ESA vyvolá imunitní reakci s tvorbou protilátek proti erythropoetinu, které neutralizují účinek ESA i endogenního erythropoetinu.

### Jak může být PRCA diagnostikována?

- Protilátkami zprostředkovaná PRCA byla velmi vzácně pozorována po několika měsících až letech subkutánního podávání erythropoetinu. U pacientů, u nichž se vyvine náhlá ztráta účinnosti charakterizovaná poklesem hemoglobinu (1 až 2 g/dl nebo 0,62 až 1,25 mmol/l za měsíc) a zvýšenou potřebou transfúzí, je třeba zjistit počet retikulocytů a přeshetřit typické příčiny špatné odezvy.
- Pokud počet retikulocytů korigovaný podle stavu anémie (tj. retikulocytový „index“) je nízký (< 20 000/mm<sup>3</sup> nebo < 20 000/μl či < 0,5%), počty trombocytů a bílých krvinek normální, a pokud nelze zjistit jinou příčinu ztráty účinku, je třeba stanovit titr anti-erythropoetinových protilátek a uvážit vyšetření kostní dřeně k diagnostice PRCA.

### Jaká vyšetření by měla být provedena při podezření na PRCA?

- Při podezření na vznik PRCA zprostředkované anti-erythropoetinovými protilátkami, je nutné ihned přestat podávat Binocrit®. Nesmí se zahájit ani jiná erythropoetická terapie, protože hrozí riziko zkřížené reakce. V indikovaných případech lze užít odpovídající terapii, např. krevní transfúze.
- Paradoxní pokles hemoglobinu a rozvoj závažné anémie související s nízkým počtem retikulocytů musí být výzvou k ukončení léčby epoetinem a k provedení testu na anti-erythropoetinové protilátky. Případy byly hlášeny u pacientů s hepatitidou C léčených interferonem a ribavirinem při současné léčbě epoetiny. Epoetiny nejsou schváleny pro léčbu anémie související s hepatitidou C.
- Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek (včetně vývoje imunogenity nebo podezření na PRCA) a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL, vše potřebné pro hlášení najdete na <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>. Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz), fax: 272 185 222. Tato informace může být alternativně hlášena společností Sandoz.

### Příčiny, které mohou způsobit rezistenci k léčbě ESA<sup>2</sup>

- Chronická ztráta krve
- Hyperparatyroidismus / osteitis fibrosa
- Toxicita hliníku
- Hemoglobinopatie (např. alfa nebo beta-thalasemie, srpkovitá anémie)
- Deficit vitamínů (např. k. listová, vit. B12)
- Mnočetný myelom, myelofibróza
- Některé další malignity
- Malnutrice
- Hemolýza
- Nepřiměřená dialýza
- Nežádoucí účinky některých léků (např. cytotoxické a imunosupresivní látky, ACE inhibitory)

### Upozornění:

U jiných epoetinových výrobků se riziko imunogenity u chronického onemocnění ledvin (CKD) zvyšuje při subkutánním podání (s.c.). O přípravku Binocrit® není dostatek údajů k posouzení závažnosti rizika imunogenity při subkutánním podání, proto se s.c. podání u nemocných s CKD nedoporučuje.