

**OPZIONI D'USO DELL'ERITROPOIETINA BIOSIMILARE NELLE SINDROMI MIELODISPLASTICHE E
NELL'ANEMIA DA CHEMIOTERAPIA (PERCORSO DI AREA ONCO-EMATOLOGICA)**

A cura del Gruppo di lavoro sui biosimilari ASL-AAOO:

A.O. Busto Arsizio:

M. Bregni, C.M. Castelletti, G. Crovetti, G. Mainardi

A.O. Gallarate:

C. Butti, F. Ciambelli, G. Monina, G. Ruffato

A.O. Varese:

R. Cavi, C. Chini, A. Malesci, P. Maroni, M. Merli, F. Passamonti, G. Pinotti

ASL Varese

T. Bellia, O. Leoni, M. Papagni, M. Punginelli

Medicina del Territorio:

M. Cambielli

TRATTAMENTO DELL'ANEMIA NEL PAZIENTE ONCO-EMATOLOGICO

L'eziologia dell'anemia nel paziente onco-ematologico è multifattoriale e oltre il trattamento chemioterapico può comprendere sanguinamento, emolisi, infiltrazione midollare, insufficienza renale, ipersplenismo. Tuttavia un ruolo preminente nella genesi dell'anemia è data dalla cosiddetta anemia da malattie croniche (AMC), condizione mediata dalla produzione di IL6 che inibisce in modo diretto l'eritropoesi. Tali pazienti possono avere una carenza funzionale di ferro caratterizzati dalla presenza di depositi normali o aumentati ma capacità ridotta di utilizzare il ferro stesso.

L'anemia del paziente onco-ematologico può essere ulteriormente peggiorata dai trattamenti chemioterapici a causa dell'effetto citotossico sui precursori eritroidi del midollo osseo. Altri agenti chemioterapici, in particolare i composti a base di platino, possono colpire direttamente le cellule del rene responsabili della produzione di eritropoietina.

La qualità di vita dei pazienti affetti da anemia indotta da chemioterapia subisce alterazioni importanti quali affaticamento, ridotta capacità fisica e in alcuni casi alterazioni della funzione cognitiva.

Le possibili opzioni per correggere l'anemia in pazienti selezionati sono rappresentate dalle trasfusioni di emazie concentrate e dalla somministrazione di agenti stimolanti l'eritropoesi (ESA).

E' dimostrato che gli ESA (eritropoietina alfa e beta e darbepoietina alfa) aumentano progressivamente i livelli di emoglobina, riducono la necessità di trasfusioni di emazie concentrate e migliorano la qualità di vita del paziente, nonché l'aderenza ai trattamenti chemioterapici. Non ci sono differenze in termini di efficacia e sicurezza tra i vari ESAs.

Negli ultimi anni le Linee Guida europee per l'uso degli agenti stimolanti l'eritropoesi nei pazienti onco-ematologici sono state riviste per raccomandarne un uso più conservativo. Le attuali Linee Guida consigliano di usare eritropoietina sui pazienti che stanno ricevendo chemioterapia e di iniziare il trattamento quando i livelli di emoglobina sono ≤ 10 g/dl (Livello I), con l'obiettivo di ottenere un livello di emoglobina nel range 10-12 g/dl. La Cochrane Review di 42 studi randomizzati ha dimostrato come l'utilizzo degli ESA riduca il rischio relativo di trasfusioni nel 36% dei pazienti trattati con ESAs (RR =0.64 CI 0.60-0.68). L'uso degli ESAs deve essere attentamente considerato nei pazienti ad elevato rischio tromboembolico in quanto la meta analisi di Bennett conferma un aumentato rischio trombotico (RR=1.57 IC 1.31-1.87); non ci sono dati in profilassi con anticoagulanti o aspirina

Prima di iniziare un trattamento con ESAs è inoltre necessario effettuare una valutazione del ferro corporeo (sideremia, ferritina e saturazione della transferrina) questo al fine di poter correggere, per via parenterale, una eventuale carenza funzionale o assoluta di ferro. Il prodotto disponibile in Italia è il sodio ferri gluconato 125 mg (Ferlixit); la dose consigliata è di 2 fiale di in infusione breve ripetibile da 2 volte alla settimana ad 1 volta ogni 2 settimane fino ad una dose di 750-1000 mg. Il ferro somministrato per via orale è sostanzialmente inefficace.

Gli ESA sono somministrati per via sottocutanea alla dose di:

- 10.000 UI 3 volte alla settimana per eritropoietina alfa e beta
- 30.00 UI 1 volta alla settimana per eritropoietina beta
- 40.000 UI 1 volta alla settimana per eritropoietina alfa
- 150 mcg alla settimana o 500 mcg ogni 3 settimane per la darbepoietina.

L'efficacia delle varie ESAs nelle diverse schedule di somministrazione è sovrapponibile. Il timing di somministrazione rispetto alla chemioterapia non modifica l'efficacia delle ESAs. I valori di Hb devono

essere misurati settimanalmente fino alla loro stabilizzazione. Se il livello di Hb subisce un incremento ≥ 1 g/dl in 2 settimane la dose di ESA deve essere ridotta del 25-50%. In assenza di risposta (definita come un incremento ≥ 1 g/dl di Hb dopo 4 settimane di trattamento) vi è indicazione ad incrementare la dose previa valutazione dello stato di ferro corporeo. Se nonostante l'incremento di dose dopo 8-12 settimane di trattamento non si osserva, l'ESA deve essere sospesa e, se indicato, sottoporre il paziente a trasfusione.

LE SINDROMI MIELODISPLASTICHE

Le sindromi mielodisplastiche (MDS) sono un gruppo di disordini del midollo osseo emopoietico clinicamente caratterizzati da anemia, neutropenia e trombocitopenia, e da una progressiva tendenza ad evolvere in leucemia acuta mieloide.

Dal punto di vista patogenetico le MDS sono disordini clonali delle cellule staminali emopoietiche e presentano un'elevata frequenza (circa il 60% dei pazienti) di anomalie cromosomiche ricorrenti. La caratteristica biologica distintiva delle cellule staminali nelle MDS è che esse maturano in modo disordinato e inefficace (emopoiesi inefficace). Queste alterazioni determinano il caratteristico quadro di citopenia periferica (anemia, associata o meno a neutropenia e piastrinopenia).

La storia naturale della malattia, in assenza di trattamento, è caratterizzata da un progressivo aggravamento dell'emopoiesi inefficace e dei sintomi ad essa correlati (affaticabilità e dispnea da sforzo imputabili all'anemia, complicanze infettive secondarie alla neutropenia, emorragie da piastrinopenia), e da un rischio di evoluzione in leucemia acuta mieloide

Le MDS possono interessare tutte le fasce di età, anche se insorgono prevalentemente nei soggetti anziani. L'incidenza globale di MDS è di circa 5 casi per 100.000 persone per anno nella popolazione generale, ma aumenta a 20-50 per 100.000 persone per anno oltre i 60 anni di età. Complessivamente circa tre quarti dei pazienti con MDS hanno un'età alla diagnosi superiore a 60 anni.

Oltre il 90% dei pazienti con MDS presenta anemia al momento della diagnosi. In circa la metà dei casi l'anemia è di grado lieve o moderato, generalmente asintomatica e scoperta occasionalmente ad un esame emocromocitometrico. Nei restanti pazienti l'anemia è sintomatica sino a richiedere la somministrazione di trasfusioni di globuli rossi concentrati.[1]

Nel 2002 la WHO ha formulato una nuova classificazione delle neoplasie mieloidi (poi aggiornata nel 2008), che fornisce ai clinici uno strumento molto utile per definire i vari sottotipi di MDS.[2]

Classificazione WHO delle MDS primitive (da Vardiman JW et al Blood. 2009;114:937-951)

| Categoria WHO | Sangue Periferico | Midollo Osseo |
|---|--|---|
| Citopenia refrattaria con displasia unilineare: anemia refrattaria, neutropenia refrattaria, piastrinopenia refrattaria | Citopenia unilineare (occasionalmente bilineare) Assenza di o rari blasti | Displasia unilineare* Blasti <5% Sideroblasti ad anello <15% |
| Anemia refrattaria con sideroblasti ad anello | Anemia Assenza di blasti | Displasia eritroide isolata Blasti <5% Sideroblasti anello $\geq 15\%$ |
| Citopenia refrattaria con displasia multilineare | Citopenia (uni- o multi-lineare) Assenza di blasti Non corpi di Auer Monociti < $1 \times 10^9/l$ | Displasia in 2 o più linee mieloidi Blasti < 5% Assenza di corpi di Auer Sideroblasti anello +/- 15% |
| Anemia refrattaria con eccesso di blasti -1 | Citopenia (uni- o multi-lineare) Blasti < 5% Non corpi di Auer Monociti < $1 \times 10^9/l$ | Displasia mono-multilineare Blasti 5-9% ** Assenza di corpi di Auer |
| Anemia refrattaria con eccesso di blasti -2 | Citopenie Blasti 5-19% Corpi di Auer \pm Monociti < $1 \times 10^9/l$ | Displasia mono-multilineare Blasti 10-19% *** Corpi di Auer \pm |
| Sindrome mielodisplastica non classificata | Citopenie Assenza di o rari blasti Non corpi di Auer | Displasia <10% delle cellule di una o più filiere emopoietiche in presenza di anomalia citogenetica suggestiva per la diagnosi di MDS () Blasti < 5% |
| Sindrome mielodisplastica con isolata del(5q) | Anemia Piastrine normali o aumentate Assenza di o rari blasti | Blasti <5% Anomalia del(5q) isolata Assenza di corpi di Auer |

* $\geq 10\%$ cellule displastiche in una filiera emopoietica

** se la percentuale di blasti midollari è < 5% ma sono presenti blasti nel sangue periferico pari al 2- 4%, la classificazione diagnostica è RAEB-1.

*** i casi con presenza di corpi di Auer e blasti periferici <5% e midollari <10% sono classificati come RAEB-2. Devono ugualmente essere classificati come RAEB-2 i casi con blasti periferici <5% con presenza nel midollo osseo di corpi di Auer e/o blasti pari al 10-19%. Infine devono essere classificati come RAEB-2 i casi con blasti midollari <10% ma con presenza di corpi di Auer e/o blasti periferici pari al 5-19%

La sopravvivenza mediana dei pazienti con MDS è globalmente di circa 40 mesi, ma varia da circa 9 anni nelle forme con displasia unilineare a circa 10 mesi nelle forme più aggressive. L'eterogeneità clinica delle MDS è ben illustrata dall'osservazione che questi disordini includono condizioni con un'aspettativa di vita sostanzialmente normale unitamente a entità con decorso molto simile ad una leucemia acuta.

Per questo motivo una strategia terapeutica adattata al rischio individuale è indispensabile. La definizione del rischio è generalmente basata sull'uso di sistemi prognostici. L'International Prognostic Scoring System (IPSS), sviluppato nel 1997 e basato sulla percentuale di blasti midollari, sulle anomalie cromosomiche e sul numero e grado di citopenie periferiche, è lo score più comunemente utilizzato per predire la sopravvivenza ed il rischio di evoluzione leucemica alla diagnosi. Questo score identifica quattro gruppi di rischio con sopravvivenza mediana compresa tra 68 mesi nei pazienti a basso rischio e meno di 6 mesi nel gruppo ad alto rischio, e con probabilità di evoluzione leucemica a due anni compresa tra il 5% e l'80%. [3]

Lo score IPSS (da Greenberg P et al. Blood. 1997;89:2079-88)

| Variabili | 0 | 0.5 | 1 | 1.5 | 2 |
|------------------------------|------------|------------|-------------|-------|-------|
| Blasti midollari | <5% | 5-10% | | 11-20 | 21-30 |
| Cariotipo* | Favorevole | Intermedio | sfavorevole | | |
| Citopenia[#] | 0/1 | 2/3 | | | |

Gruppi di rischio: basso, 0; Intermedio-1, 0.5-1; Intermedio-2, 1.5-2; alto, >2

**Favorevole*: normale, del(5q) (alterazione isolata), del(20q) (alterazione isolata), -Y (alterazione isolata); **Sfavorevole*: cariotipo complesso (>2 anomalie), anomalie cromosoma 7; **Intermedio*: altre anomalie.

#*Citopenia*: emoglobina <10 g/dL, piastrine <100x10⁹/L, neutrofili < 1.8x10⁹/L.

Successivamente sono stati sviluppati altri sistemi prognostici, tra cui il WPSS, basato sulla classificazione WHO, che incorpora tra le variabili prognostiche anche la trasfusione-dipendenza, ed il revised-IPSS (rIPSS), basato su una stratificazione più accurata delle anomalie citogenetiche. Al momento tuttavia le decisioni terapeutiche vengono ancora prese sulla base dello score IPSS, dal momento che la maggior parte dei dati sulla risposta a trattamenti specifici riguarda studi clinici disegnati utilizzando l'IPSS. Per il processo clinico-decisionale le linee guida attualmente disponibili stratificano quindi i pazienti sulla base dell'IPSS in "pazienti a basso rischio" (IPSS basso e intermedio-1) e "ad alto rischio" (IPSS intermedio-2 e alto).

Trattamento delle MDS a basso rischio

L'approccio terapeutico moderno delle sindromi mielodisplastiche viene valutato in funzione delle caratteristiche del paziente (età, performance status, presenza di comorbidità extra-ematologiche), e della malattia (sistemi prognostici).

In generale, i pazienti con basso rischio secondo l'IPSS (ossia con minore probabilità di evoluzione in leucemia acuta mieloide) sono candidati a trattamenti di supporto per la correzione della citopenia periferica.

Non tutti i pazienti devono essere immediatamente trattati: se il rischio IPSS è basso e l'anemia lieve (Hb maggiore di 10 g/dL) i pazienti non necessitano di alcun trattamento e possono essere seguiti clinicamente.

Terapia trasfusionale

In base alle linee guida basate sull'evidenza attualmente disponibili[1], la maggioranza dei pazienti con sindrome mielodisplastica dovrebbe ricevere unicamente terapia di supporto. In caso di anemia sintomatica, regolari trasfusioni di globuli rossi concentrati e terapia ferrochelante sono il fondamento del trattamento. I livelli di emoglobina pre-trasfusionali possono variare tra 7 e 9 g/dL in base alle condizioni generali del paziente e alla presenza di patologie associate (malattie cardiache e polmonari). L'obiettivo principale della terapia trasfusionale con globuli rossi è migliorare la qualità di vita nei pazienti con anemia sintomatica. Per questo motivo la strategia trasfusionale deve essere individualizzata ed adattata alle esigenze del singolo paziente.

Recentemente è stato dimostrato che lo sviluppo di trasfusione-dipendenza è associato ad una riduzione della sopravvivenza nei pazienti con MDS e l'effetto è tanto più negativo quanto più severo è il fabbisogno trasfusionale.

Trattamento dell'anemia con fattori di crescita emopoietici (eritropoietina ricombinante)

La terapia con eritropoietina umana ricombinante (rHuEpo) è ampiamente utilizzata, ma soltanto una piccola parte dei pazienti può realmente beneficiare del trattamento. I pazienti responsivi sono principalmente quelli con malattia iniziale (bassa percentuale di blasti midollari), produzione di eritropoietina endogena inadeguata e senza un regolare fabbisogno di trasfusioni. Come raccomandazione pratica i pazienti con anemia moderata o severa (Hb inferiore a 10 g/dL) e citopenia refrattaria (uni o multilineare), dovrebbero essere sottoposti a dosaggio dell'eritropoietina sierica. Quelli con livelli di eritropoietina sierica inferiori a 500 mU/mL dovrebbero essere considerati per la terapia con rHuEpo. [1]

Uno score predittivo basato sul dosaggio dell'EPO sierica e sul fabbisogno trasfusionale, è risultato efficace nello stratificare i pazienti candidati a terapia con rHuEpo suddividendoli in gruppi con differente probabilità di risposta: score 0 (EPO sierica <500 mU/ml e fabbisogno trasfusionale <2U/mese), score 1 (EPO sierica >500 mU/ml o fabbisogno trasfusionale ≥2U/mese) e score 2 (EPO sierica >500 mU/ml e fabbisogno trasfusionale ≥2U/mese). La probabilità di risposta varia dal 74% del gruppo con score 0, al 23% al gruppo con score 1, al 7% al gruppo di pazienti con score 2.[4, 5]

Uno studio recente ha mostrato che una scarsa risposta a rHuEpo si osserva nei pazienti affetti da MDS con le seguenti caratteristiche: trasfusione-dipendenza, EPO sierico >200 mU/ml, RAEB-2, RCMD-RS e cariotipo anormale.

Solo i medicinali eritropoietina alfa ed eritropoietina beta (non Darbepoetina, né altri agenti stimolanti l'eritropoiesi) rientrano nell'elenco dei medicinali a totale carico del SSN ai sensi della legge 648/96 limitatamente alla seguente indicazione: "anemia sintomatica ed anemia trasfusione dipendente in sindromi mielodisplastiche, anemia refrattaria, con sideroblasti e senza sideroblasti". Sono esclusi pazienti con AREB-T e con pregressa mancata risposta al trattamento con EPO somministrata per più di 2 mesi. La maggioranza degli studi clinici nei pazienti affetti da MDS hanno impiegato Eritropoietina alfa, mentre pochi dati sono stati riportati per l'eritropoietina beta (e nella maggior parte di questi studi l'eritropoietina beta veniva impiegata in associazione a G-CSF).

Riguardo al dosaggio di rHuEpo, le attuali linee guida raccomandano dosaggio settimanali di 30000-80000 UI.[1] Numerosi studi hanno dimostrato che nei pazienti con MDS a basso rischio dosi elevate di rHuEpo (60000-80000 UI/sett) sono associati a maggiori tassi di risposte eritroidi (50-71%).[5]

Le risposte eritroidi vengono solitamente osservate entro 8-12 settimane di trattamento. La durata mediana della risposta è di 2 anni, con risposte più durature nei pazienti con risposte eritroidi maggiori (sec. i criteri IWG 2000), blasti midollari <5% ed assenza di displasia multilineare.

La terapia con rHuEpo nei pazienti affetti da MDS è generalmente sicura. Riguardo agli eventi tromboembolici in corso di terapia con rHuEpo, nei pazienti affetti da MDS, a differenza dei pazienti oncologici, sono stati riportati solo pochi casi, mentre non sono stati descritti casi di ipertensione, eventi cardiovascolari o crisi epilettiche direttamente correlati a fattori di crescita emopoietici. Numerosi studi hanno dimostrato una maggiore sopravvivenza in pazienti affetti da MDS responsivi alla terapia con rHuEpo.[5]

Recentemente sono stati riportati i primi dati sull'efficacia clinica delle eritropoietina biosimilari in pazienti anziani affetti da MDS con rischio IPSS basso o intermedio 1. In uno studio prospettico presentato all'ultimo congresso EHA (Milano 2014), in 24 pazienti trattati con Binocrit® (eritropoietina alfa biosimilare) a dose

fissa di 40000 Ui sc/sett il tasso di risposta è stato del 67%, con 58% di risposte eritroidi maggiori, sostanzialmente comparabile ai dati disponibili per il farmaco originatore.[6] Un altro studio presentato allo stesso congresso, sono stati valutati retrospettivamente 101 pazienti trattati 1) con eritropoietina alfa "originator" (Eprex[®]), 2) eritropoietina alfa biosimilare (Binocrit[®]) eritropoietina zeta (Retacrit[®]: eritropoietina biosimilare, ottenuta utilizzando come originator sempre l'eritropoietina alfa). I 3 gruppi di pazienti hanno ottenuto tassi di risposta sovrapponibili, senza nessuna differenza in termini di safety. Un'analisi farmaco economica preliminare ha indicato un probabile risparmio di circa 200 euro al mese per paziente per entrambe le eritropoietine biosimilari.

NORMATIVA

La terapia farmacologica per le patologie oggetto di questo documento è costituita da farmaci a base di eritropoietine (ATC B03XA01).

Per questa classe di farmaci esistono in commercio sia farmaci originatori (branded) che farmaci biosimilari.

La normativa italiana di riferimento per i biosimilari è rappresentata dal Decreto Legislativo 219/2006 che recepisce la direttiva europea 2001/83/EC e le sue successive modifiche. Ancora una volta viene sottolineato il concetto che un biosimilare è simile, ma non identico, al farmaco di riferimento e, pertanto, ulteriori studi pre-clinici e clinici sono necessari per dimostrarne sicurezza ed efficacia clinica al fine di ottenere l'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC).

Dal momento che i biosimilari non sono stati inseriti nelle liste di trasparenza dell'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), non possono essere sostituiti al proprio originatore in farmacia, lasciando al medico la scelta di prescrivere ai propri pazienti un biologico branded o un biosimilare

Di conseguenza, la scelta di trattamento con un farmaco biologico o con un biosimilare rimane una decisione clinica affidata al medico specialista. I biosimilari rimangono sempre un'opzione terapeutica aggiuntiva a disposizione dei curanti, sono da preferire in particolare per il trattamento dei soggetti "naive" (che non abbiano avuto precedenti esposizioni terapeutiche).

La prescrizione SSN di eritropoietine, per le indicazioni autorizzate all'atto dell'immissione in commercio, prevede la redazione di piano terapeutico da parte dello specialista ospedaliero (nefrologo, internista, ematologo, oncologo, anestesiolego, emotrasfusionista, pediatra, chirurgo). Per il template del piano terapeutico, si veda l'allegato 1 della Determinazione AIFA 2 novembre 2010 - G.U. n. 270 del 18 novembre 2010 - avente per oggetto "Aggiornamento del piano terapeutico AIFA per prescrizione servizio sanitario nazionale di eritropoietine (ex nota 12) di cui alla determinazione 18 marzo 2009".

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/piano-terapeutico-la-prescrizione-di-eritropoietine-ex-nota-12>

I prodotti attualmente in commercio appartengono alla classe A e sono presenti nel Prontuario Ospedale Territorio (PHT).

In base alla legge 405/2001, ogni Regione può scegliere la modalità di erogazione più opportuna, fermo restando che è sempre possibile l'erogazione sul territorio tramite via convenzionale.

In Regione Lombardia, questo comporta la possibilità di **erogazione diretta** da parte dell'ospedale con rendicontazione della spesa in tipologia 6 di file f (in dimissione) o in tipologia 3 di file f (qualora il farmaco venga utilizzato per indicazioni previste dalla Legge 648/96 e sue estensioni), da parte dell'ASL attraverso il canale distributivo delle farmacie (**Distribuzione per conto**).

A fronte di piano terapeutico redatto dallo Specialista Ospedaliero, il medico prescrittore stila la ricetta SSR distinta dalle altre prescrizioni, in modo da permettere la corretta via di dispensazione da parte dei Farmacisti sul territorio.

In alcuni casi, è possibile prescrivere tali molecole per indicazioni non presenti in scheda tecnica e riportate in appositi elenchi ai sensi della Legge 648/1996 e sue estensioni, pubblicati e costantemente aggiornati nel sito AIFA:

<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/normativa-di-riferimento-sperimentazione-clinica>

In questa sezione vengono riportate le indicazioni terapeutiche registrate all'atto dell'immissione in commercio e la eventuale estensione dell'indicazione d'uso ai sensi della Legge 648/1996.

L'utilizzo dei farmaci nelle indicazioni previste dalla L. 648/96 prevede la sola distribuzione diretta da parte dell'ospedale e, **per i soli medicinali contenuti nella 'lista classica'**, l'attenersi alle indicazioni riportate nel provvedimento/determinazione di inserimento specifico per ogni medicinale nel rispetto di quanto previsto nel provvedimento CUF 20 luglio 2000 in merito a:

- art. 4: rilevamento e trasmissione dei dati di monitoraggio clinico ed informazioni relative a sospensioni del trattamento;
- art. 5: acquisizione del consenso informato, modalità di prescrizione e di dispensazione del medicinale;
- art. 6: rilevamento e trasmissione dei dati di spesa.

Come infatti precisato dalla Determinazione AIFA del 29 maggio del 2007 che istituiva gli allegati 1 -2- 3- riportanti l'elenco dei farmaci con uso consolidato rispettivamente nel trattamento dei tumori solidi nell'adulto, dei tumori pediatrici e delle neoplasie ematologiche e prevedeva l'uso per indicazioni anche differenti da quelle previste dal provvedimento di autorizzazione all'immissione in commercio, in questi casi non sussiste l'obbligo di trasmissione dei dati individuati dall'art. 4 e, come successivamente aggiornato con determina 9.12.2008, dall'art. 6 del provvedimento CUF datato 20 luglio 2000, pubblicato in GU n. 219 del 19 settembre 2000.

FARMACI IN COMMERCIO

| | |
|--|---|
| A brevetto scaduto Epoetina Alfa: Eprex | |
| Dosaggi in commercio: Eprex 1000 UI/0,5ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Eprex 2000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Eprex 3000 UI/0,3ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Eprex 4000 UI/0,4ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Eprex 5000 UI/0,5ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Eprex 6000 UI/0,6ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Eprex 8000 UI/0,8ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Eprex 10000 UI/1ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Eprex 40000 UI/1ml soluzione iniettabile in siringa preriempita | Indicazioni terapeutiche: 1. Trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti adulti in chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di trasfusione come indicato dallo stato generale del paziente (situazione cardiovascolare, anemia preesistente all'inizio della chemioterapia). 2. Aumentare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione. L'uso in questa indicazione deve essere valutato alla luce dei rischi di eventi tromboembolici. Il trattamento è indicato solo in pazienti con anemia di grado moderato (Hb 10-13 g/dl [6.2 – 8.1 mmol/l], nessuna carenza di ferro) se le procedure di conservazione del sangue non sono disponibili o sono insufficienti in caso di intervento elettivo di chirurgia maggiore che richieda un elevato quantitativo di sangue (4 o più unità per le donne o 5 o più unità per gli uomini). |
| Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura | L. 648/96 – Lista classica – GU 10/03/200 n. 58 1. Sindromi mielodisplastiche (MDS) 2. Anemia refrattaria (AR), con sideroblasti (RARS) e senza sideroblasti (RA) |

Modalità erogative/prescrittive

Classe A-PHT, erogazione diretta ospedaliera (rendicontazione File F tip 3 e 6) oppure ricetta SSN.

Modi di somministrazione

La somministrazione può essere effettuata sia per vie endovenosa che per via sottocutanea. Somministrazione per via endovenosa: deve avvenire in almeno 1-5 minuti a seconda della dose totale.

In pazienti emodializzati, l'iniezione in bolo può essere effettuata, durante la dialisi, attraverso un accesso venoso adeguato nella linea di dialisi. In alternativa, l'iniezione può essere fatta al termine della dialisi, attraverso l'accesso alla fistola, seguita da somministrazione di 10 ml di soluzione fisiologica per sciacquare le vie di accesso e assicurare una soddisfacente immissione del prodotto nel circolo ematico.

Somministrazione per via sottocutanea: non si deve generalmente superare il volume massimo di 1 ml per ciascun sito di iniezione. In caso di volumi maggiori si deve scegliere più di un sito di iniezione.

Le iniezioni devono essere fatte negli arti o nella parete addominale anteriore.

Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego (riportate da scheda tecnica Eporex 1000 UI/0,5ml)**Generali**

In tutti i pazienti che ricevono epoetina alfa, la pressione deve essere attentamente monitorata e controllata come necessario. Epoetina alfa deve essere usata con cautela in presenza di ipertensione non trattata, trattata in modo inadeguato o difficilmente controllabile. Può essere necessario iniziare o intensificare un trattamento antiipertensivo. Nel caso in cui la pressione non possa essere controllata, il trattamento con epoetina alfa deve essere interrotto.

L'epoetina alfa deve essere usata con cautela in presenza di epilessia ed insufficienza epatica cronica.

In pazienti con insufficienza renale cronica e in pazienti oncologici trattati con epoetina alfa i livelli di emoglobina devono essere misurati regolarmente fino al raggiungimento di un livello stabile e successivamente con cadenza periodica.

In tutti i pazienti devono essere attentamente monitorati i livelli di emoglobina a causa di un potenziale aumento del rischio di eventi tromboembolici ed esiti fatali quando i pazienti vengono trattati a livelli di emoglobina superiori al livello target indicato.

Durante il trattamento con epoetina alfa si può verificare un moderato aumento dose-dipendente, seppure entro la norma, della conta piastrinica. Questo fenomeno regredisce nel corso della terapia. Inoltre, è stata segnalata trombocitemia superiore all'intervallo considerato normale. Si raccomanda di monitorare regolarmente le piastrine durante le prime 8 settimane di terapia.

Tutte le possibili cause di anemia (carezza di ferro, emolisi, perdita di sangue, carezza di vitamina B12 o folati) devono essere valutate e trattate prima di iniziare il trattamento con epoetina alfa. Nella maggior parte dei casi, i valori di ferritina sierica diminuiscono contemporaneamente all'aumento dei valori di ematocrito. Al fine di assicurare una risposta ottimale ad epoetina alfa, devono essere assicurate adeguate riserve di ferro:

- Terapia integrativa con ferro per via orale, ad esempio 200-300 mg/die (100-200 mg/die nei pazienti pediatrici) è raccomandata nei pazienti con insufficienza renale cronica con livelli di ferritina sierica inferiori a 100 ng/ml.
- In tutti i pazienti oncologici con valori di saturazione della transferrina inferiori al 20%, è raccomandata una terapia sostitutiva con ferro per via orale di 200-300 mg/die.

Ognuno di questi fattori che contribuisce alla comparsa dell'anemia, deve essere considerato prima di aumentare la dose di epoetina alfa in pazienti affetti da cancro.

In pazienti trattati con epoetina alfa è stata osservata molto raramente l'insorgenza o l'esacerbazione di porfiria in pazienti trattati con epoetina alfa.

L'epoetina alfa deve essere utilizzata con cautela in pazienti con porfiria.

Al fine di assicurare la tracciabilità degli Agenti Stimolanti l'Eritropoiesi (ESA), è necessario che il nome commerciale dell'ESA somministrato sia sempre registrato o indicato nella cartella clinica del paziente.

Il cambio di terapia da un ESA ad un altro deve essere effettuato solo sotto appropriata supervisione.

Aplasia Pura delle Cellule della serie Rossa (PRCA)

L'Aplasia Pura delle Cellule della serie Rossa (PRCA) mediata da anticorpi è stata riscontrata dopo mesi o anni principalmente in pazienti con insufficienza renale cronica trattati con epoetina somministrata per via sottocutanea.

Sono stati segnalati anche casi in pazienti con epatite C trattati con interferone e ribavirina, quando somministrati in associazione con ESA. EPREX non è approvato nel trattamento dell'anemia associata a epatite C.

In pazienti che mostrano una perdita improvvisa di efficacia, definita come diminuzione dei valori di emoglobina (da 1 a 2 g/dl al mese) con un incremento della necessità di trasfusioni, deve essere effettuata una conta dei reticolociti e devono essere valutate le cause note che impediscono la risposta (come carenza di ferro, folati e Vitamina B12, intossicazione da alluminio, infezione o infiammazione, perdite di sangue, emolisi).

Una diminuzione sproporzionata nei valori di emoglobina e lo sviluppo di una grave anemia associata ad una bassa conta dei reticolociti deve indurre ad interrompere il trattamento con EPREX e ad eseguire un test per la presenza di anticorpi anti-eritropoietina.

Deve inoltre essere valutata l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo per una diagnosi di PRCA.

Non deve essere iniziato alcun trattamento con altri ESA a causa del rischio di reazione crociata.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica (IRC):

In pazienti con insufficienza renale cronica per ridurre i rischi di aumenti pressori, l'emoglobina deve aumentare di circa 1 g/dl/mese (0,62 mmol/l) e non deve superare 2 g/dl/mese (1,25 mmol/l).

In pazienti con insufficienza renale cronica la concentrazione di emoglobina di mantenimento non deve superare il valore massimo della concentrazione di emoglobina stabilito come target. Negli studi clinici è stato osservato un aumentato rischio di mortalità e di eventi cardiovascolari seri associato alla somministrazione di agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESAs) con un target emoglobinico superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/ml).

Studi clinici controllati non hanno evidenziato benefici significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine quando la concentrazione di emoglobina supera il livello necessario per il controllo dei sintomi dell'anemia e per evitare trasfusioni di sangue.

I pazienti con insufficienza renale cronica trattati con EPREX per via sottocutanea devono essere monitorati regolarmente per perdita di efficacia, intesa come assenza o diminuzione della risposta a EPREX nei pazienti che precedentemente presentavano risposta al trattamento. Questo fenomeno è caratterizzato da una persistente diminuzione dei valori di emoglobina a fronte di un incremento del dosaggio di EPREX

Alcuni pazienti trattati con epoetina alfa ad intervalli di somministrazione più estesi (maggiori di una volta alla settimana) potrebbero non mantenere livelli di emoglobina adeguati e potrebbero richiedere un aumento della dose. I livelli di emoglobina devono essere monitorati regolarmente.

Possono presentarsi trombosi degli accessi vascolari, in pazienti in emodialisi, specialmente in pazienti con tendenza all'ipotensione e con complicanze delle fistole arterovenose (es. stenosi, aneurismi, ecc.). In questi pazienti si raccomanda un controllo preventivo degli accessi vascolari e una profilassi della trombosi con somministrazione ad es. di acido acetilsalicilico.

In casi isolati è stata osservata iperkaliemia, sebbene non sia stata stabilita la causalità. Gli elettroliti sierici devono essere monitorati in pazienti affetti da insufficienza renale cronica. Qualora si osservino valori elevati (o crescenti) del livello sierico di potassio, in aggiunta all'idoneo trattamento dell'iperkaliemia, deve essere considerata la possibilità di interrompere la somministrazione di epoetina alfa finché non siano stati corretti i livelli sierici di potassio.

Frequentemente durante l'emodialisi è richiesto un aumento della dose di eparina in seguito all'aumento del valore di ematocrito. Se l'aggiustamento delle dosi di eparina non è ottimale, si può verificare l'occlusione del dializzatore.

In base ai dati finora disponibili la correzione dell'anemia con epoetina alfa in pazienti adulti con insufficienza renale cronica non ancora sottoposti a dialisi non accelera la progressione dell'insufficienza renale.

Trattamento dei pazienti con anemia indotta da chemioterapia

Le eritropoietine sono fattori di crescita che stimolano essenzialmente la produzione dei globuli rossi. I recettori delle eritropoietine possono essere espressi sulla superficie di una varietà di cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, esiste preoccupazione teorica che le eritropoietine possano stimolare la crescita tumorale.

In molti studi clinici controllati le eritropoietine non hanno dimostrato di migliorare la sopravvivenza

globale o di ridurre il rischio di progressione tumorale nei pazienti con anemia associata a tumore.

In studi clinici controllati l'uso di EPREX e di altri agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESAs) ha dimostrato:

- ridotto controllo locoregionale in pazienti con tumore avanzato della testa-collo in radioterapia quando somministrati a target emoglobinici superiori a 14 g/dl (8,7 mmol/l);
- ridotta sopravvivenza globale e aumento di mortalità attribuibile a progressione della malattia a 4 mesi in pazienti con tumore metastatico della mammella in trattamento chemioterapico, quando somministrati a target emoglobinici tra 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);
- aumentato rischio di mortalità quando somministrati a target emoglobinici di 12 g/dl (7,5 mmol/l); in pazienti con neoplasia attiva non in trattamento chemio e/o radioterapico. Il trattamento con agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESAs) non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Alla luce di quanto sopra descritto, in alcune situazioni cliniche, per il trattamento dell'anemia in pazienti con cancro, la trasfusione di sangue deve essere preferita. La decisione di somministrare eritropoietina ricombinante deve essere basata su una valutazione beneficio-rischio con il coinvolgimento individuale del paziente, che deve considerare il proprio particolare contesto clinico. I fattori che devono essere considerati durante tale valutazione devono includere il tipo di tumore e il suo stadio d'avanzamento; il grado di anemia; l'aspettativa di vita; l'ambiente nel quale il paziente viene trattato; le preferenze del paziente.

Nei pazienti oncologici in trattamento chemioterapico, l'intervallo di 2-3 settimane che intercorre tra la somministrazione e la comparsa dei globuli rossi indotti dall'ESA deve essere attentamente considerato per la valutazione dell'appropriatezza della terapia con epoetina alfa (pazienti a rischio di trasfusione).

Dato che un aumento dell'incidenza di eventi trombotici vascolari (TVE) è stato osservato in pazienti oncologici trattati con agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESAs), questo rischio deve essere attentamente valutato rispetto al beneficio derivante dal trattamento (con epoetina alfa) particolarmente in pazienti oncologici con elevato rischio di eventi trombotici vascolari quali pazienti obesi, e pazienti con pregressi episodi di TVE (quali trombosi venose profonde e embolia polmonare). Uno studio clinico (studio BEST) condotto su donne con cancro alla mammella metastatico è stato disegnato per determinare se il trattamento con epoetina alfa esteso oltre la correzione dell'anemia potesse migliorare i risultati del trattamento. In questo studio l'incidenza di eventi tromboembolici fatali è stata superiore nelle pazienti in trattamento con epoetina alfa rispetto a quelle in trattamento con placebo.

Pazienti adulti candidati a interventi chirurgici facenti parte di programmi di predonazione di sangue autologo

Devono essere rispettate tutte le avvertenze e le precauzioni speciali associate al programma di predonazione di sangue autologo, specialmente la sostituzione di routine del volume.

Pazienti candidati ad interventi di chirurgia maggiore ortopedica elettiva.

In pazienti candidati ad interventi di chirurgia maggiore ortopedica elettiva la causa di anemia deve essere stabilita e trattata di conseguenza, ove possibile, prima dell'inizio del trattamento con epoetina alfa. Gli eventi trombotici possono costituire un rischio in questa popolazione e tale evenienza deve essere attentamente valutata in rapporto al beneficio atteso in questo gruppo di pazienti.

I pazienti candidati a interventi di chirurgia maggiore ortopedica elettiva devono ricevere un'adeguata profilassi antitrombotica, poichè eventi trombotici e vascolari possono manifestarsi in pazienti sottoposti a interventi chirurgici, specialmente in quelli con disturbi cardiovascolari di base. Inoltre, devono essere assunte speciali precauzioni nei pazienti con predisposizione allo sviluppo di Trombosi Venose Profonde (TVP). Inoltre, in pazienti con un'emoglobina basale > 13 g/dl, la possibilità che un trattamento con epoetina alfa possa essere associato ad un aumento del rischio di eventi trombotici/vascolari post-operatori non può essere esclusa. Pertanto, epoetina alfa non deve essere impiegata in pazienti con emoglobina basale > 13 g/dl.

| | |
|--|--|
| Epoetina Alfa biosimile: Binocrit | |
| Dosaggi in commercio: Binocrit 10.000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Binocrit 20.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Binocrit 30.000 UI/0,75 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Binocrit 40.000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Binocrit 1.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Binocrit 2.000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Binocrit 3.000 UI/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Binocrit 4.000 UI/0,4 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Binocrit 5.000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Binocrit 6.000 UI/0,6 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Binocrit 8.000 UI/0,8 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita | Indicazioni terapeutiche: 1. Trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti adulti in trattamento chemioterapico per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di trasfusione, come indicato dallo stato generale del paziente (situazione cardiovascolare, anemia preesistente all'inizio della chemioterapia). 2. Aumentare la produzione di sangue autologo nei pazienti facenti parte di un programma di predonazione autologa. L'impiego per tale indicazione deve essere valutato in rapporto al noto rischio di eventi tromboembolici. Il trattamento deve essere effettuato solo in pazienti non sideropenici con anemia moderata (emoglobina (Hb) 10-13 g/dl (6,2-8,1 mmol/l)), quando le tecniche di risparmio di sangue non siano disponibili o siano insufficienti e l'intervento programmato di chirurgia elettiva maggiore richieda un elevato quantitativo di sangue (4 o più unità di sangue per le donne, 5 o più unità per gli uomini). |
| Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura | L. 648/96 – Lista classica - GU 09.04.2014 1. Sindromi mielodisplastiche (MDS) |
| Modalità erogative/prescrittive <i>Classe A-PHT, erogazione diretta ospedaliera (rendicontazione File F tip 3 e 6) oppure ricetta SSN.</i> | |
| Modi di somministrazione Binocrit è un prodotto sterile, privo di conservanti, monouso. Somministrare la quantità richiesta. Non somministrare per infusione endovenosa o miscelato con altri medicinali. <i>Iniezione endovenosa:</i> per almeno uno - cinque minuti, a seconda della dose totale. Nei pazienti emodializzati può essere somministrato un bolo durante la seduta dialitica attraverso un accesso venoso adatto nella linea di dialisi. Alternativamente, l'iniezione può essere somministrata al termine della seduta dialitica attraverso il tubo dell'ago fistola, seguita da 10 mL di soluzione salina isotonica per sciacquare il tubo e garantire l'iniezione del prodotto in circolo. Nei pazienti che reagiscono al trattamento con sintomi simil-influenzali è preferibile un'iniezione più lenta. <i>Iniezione sottocutanea:</i> non superare il volume massimo di 1 mL in ogni sede d'iniezione. Per iniettare volumi maggiori, servirsi di più sedi d'iniezione. Somministrare l'iniezione negli arti o nella parete addominale anteriore. | |
| Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego (riportate da scheda tecnica Binocrit 20000 UI/0,5ml) <u>Considerazioni generali</u> Si devono sottoporre ad attento monitoraggio e controllo, secondo necessità, la pressione arteriosa nei pazienti trattati con epoetina alfa. L'epoetina alfa deve essere usata con cautela in presenza di ipertensione | |

non trattata, trattata in misura inadeguata o scarsamente controllabile. Può essere necessario aggiungere farmaci o aumentare la dose della terapia antipertensiva. Interrompere il trattamento con epoetina alfa se la pressione arteriosa non può essere controllata.

L'epoetina alfa deve essere usata con cautela anche in presenza di epilessia e insufficienza epatica cronica. Nei pazienti con insufficienza renale cronica e nei pazienti oncologici trattati con epoetina alfa, i livelli di emoglobina devono essere misurati regolarmente fino al raggiungimento di un livello stabile, e, in seguito, a intervalli regolari.

In tutti i pazienti, i livelli di emoglobina devono essere sottoposti a stretto monitoraggio, a causa del rischio potenzialmente più elevato di eventi tromboembolici ed esito fatale nel caso i pazienti vengano trattati a livelli di emoglobina superiori ai valori target dell'indicazione.

Durante il trattamento con epoetina alfa può verificarsi un moderato aumento dose-dipendente della conta piastrinica nell'ambito del range normale. Tale aumento regredisce durante il proseguimento della terapia. Inoltre, sono stati riportati casi di trombocitemia al di sopra del range normale. Si raccomanda di sottoporre la conta piastrinica a regolare monitoraggio durante le prime otto settimane di terapia.

Si devono tenere in considerazione tutte le altre cause di anemia (carenza di ferro, emolisi, perdita di sangue, carenza di vitamina B₁₂ o folato) e trattarle prima di iniziare la terapia con epoetina alfa. Nella maggior parte dei casi, i valori di ferritina nel siero si riducono contemporaneamente all'aumento dell'ematocrito. Per garantire una risposta ottimale all'epoetina alfa, occorre assicurarsi che esistano depositi di ferro adeguati:

- si raccomanda la somministrazione di ferro, 200-300 mg Fe²⁺/die per via orale (100-200 mg Fe²⁺/die nei pazienti pediatrici) nei pazienti con insufficienza renale cronica e livelli sierici di ferritina inferiori a 100 ng/mL
- si raccomanda la somministrazione orale di 200-300 mg Fe²⁺/die in tutti i pazienti oncologici con saturazione della transferrina inferiore al 20%.

Tutti i fattori anemici supplementari citati devono anche essere tenuti in attenta considerazione prima di aumentare la dose di epoetina alfa nei pazienti oncologici.

Molto raramente, è stata osservata la comparsa o l'esacerbazione della porfiria in pazienti trattati con epoetina alfa. L'epoetina alfa deve essere usata con cautela nei pazienti con porfiria.

Per migliorare la tracciabilità degli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), il nome dell'agente somministrato deve essere registrato (oppure indicato) in modo inequivocabile nella documentazione sanitaria del paziente.

I pazienti devono passare da un ESA a un altro esclusivamente sotto supervisione adeguata.

Aplasia eritroide pura (PRCA)

È stata riportata PRCA mediata da anticorpi dopo mesi o anni di trattamento con eritropoietina per via sottocutanea, principalmente in pazienti con insufficienza renale cronica. Sono stati riportati anche casi in pazienti con epatite C trattati con interferone e ribavirina, in presenza di terapia concomitante con epoetine. Binocrit non è approvato per il trattamento dell'anemia associata ad epatite C.

Nei pazienti nei quali si osserva improvvisamente una mancata efficacia della terapia, definita da un calo dell'emoglobina (1-2 g/dL o 0,62-1,25 mmol/L al mese) con aumento del fabbisogno trasfusionale, si deve determinare la conta reticolocitaria e si devono analizzare le tipiche cause di una mancata risposta (carenza di ferro, folato o vitamina B₁₂, intossicazione da alluminio, infezione o infiammazione, perdita di sangue ed emolisi).

In caso di riduzione paradossa dell'emoglobina e insorgenza di anemia grave associata a basse conte reticolocitarie, il trattamento con Binocrit deve essere interrotto e devono essere determinati gli anticorpi anti-eritropoietina. Si deve prendere in considerazione anche un esame del midollo osseo per un'eventuale diagnosi di PRCA.

Non devono essere avviate altre terapie con ESA a causa del rischio di reazione crociata.

Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti e pediatrici con insufficienza renale cronica

I dati di immunogenicità in caso di uso sottocutaneo di Binocrit nei pazienti a rischio di PRCA indotta da anticorpi, cioè nei pazienti con anemia renale, sono insufficienti. Pertanto, nei pazienti con anemia renale il medicinale deve essere somministrato per via endovenosa.

Nei pazienti con insufficienza renale cronica, l'aumento dell'emoglobina deve corrispondere approssimativamente a 1 g/dL (0,62 mmol/L) al mese e non deve superare i 2 g/dL (1,25 mmol/L) al mese,

per ridurre al minimo il rischio di un peggioramento dell'ipertensione.

Concentrazione di emoglobina

Nei pazienti con insufficienza renale cronica, la concentrazione emoglobinica di mantenimento non deve superare il limite superiore della concentrazione emoglobinica target. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di decesso, di eventi cardiovascolari gravi ed eventi cerebrovascolari compreso l'ictus, in caso di somministrazione di ESA per ottenere valori emoglobinici superiori a 12 g/dL (7,5 mmol/L). Studi clinici controllati non hanno mostrato benefici significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine una volta che la concentrazione emoglobinica abbia superato i livelli necessari per controllare i sintomi dell'anemia ed evitare le trasfusioni di sangue.

Alcuni pazienti che utilizzano intervalli tra le dosi di epoetina alfa più estesi (superiori a una volta alla settimana) potrebbero non riuscire a mantenere livelli emoglobinici adeguati e potrebbero necessitare di un aumento della dose di epoetina alfa. I livelli di emoglobina devono essere monitorati con regolarità.

Nei pazienti in emodialisi si sono verificate trombosi dello shunt, particolarmente nei pazienti con tendenza all'ipotensione o con complicazioni a livello delle fistole arterovenose (ad es. stenosi, aneurismi ecc.). In questi pazienti si raccomandano la revisione precoce dello shunt e una profilassi antitrombotica, ad esempio con acido acetilsalicilico.

In casi isolati è stata osservata iperpotassiemia, sebbene non sia stato stabilito un legame causale. Si devono monitorare gli elettroliti del siero nei pazienti con insufficienza renale cronica. In presenza di un livello di potassio nel siero elevato o crescente, oltre a un trattamento appropriato dell'iperpotassiemia, si deve valutare l'eventualità di interrompere la somministrazione di epoetina alfa fino alla correzione del livello di potassio nel siero.

Per via dell'aumento dell'ematocrito, durante la terapia con epoetina alfa è spesso necessario un aumento della dose di eparina in corso di emodialisi. Se l'eparinizzazione non è ottimale è possibile che si verifichi un'occlusione del sistema dialitico.

In base alle informazioni attualmente disponibili, la correzione dell'anemia con epoetina alfa in pazienti adulti con insufficienza renale non ancora dializzati non accelera la progressione dell'insufficienza renale.

Trattamento dei pazienti con anemia indotta da chemioterapia

Le eritropoietine sono fattori di crescita che stimolano soprattutto la produzione di eritrociti. I recettori per l'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di una varietà di cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, esiste la preoccupazione che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori. In diversi studi controllati, non si è osservato alcun miglioramento della sopravvivenza generale o riduzione del rischio di progressione tumorale da parte delle epoetine in pazienti con anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati, l'uso di epoetina alfa e di altri ESA ha mostrato:

- un ridotto controllo locoregionale in pazienti con cancro avanzato del distretto testa-collo trattati con radioterapia, se somministrati per ottenere valori emoglobinici superiori a 14 g/dL (8,7 mmol/L),
- una riduzione della sopravvivenza generale e un aumento dei decessi attribuiti alla progressione del tumore a 4 mesi in pazienti con carcinoma mammario metastatico trattate con chemioterapia, se somministrati per ottenere valori emoglobinici di 12-14 g/dL (7,5-8,7 mmol/L),
- un aumento del rischio di decesso se somministrati per ottenere valori emoglobinici di 12 g/dL (7,5 mmol/L) in pazienti con neoplasie maligne attive, non trattati né con chemioterapia né con radioterapia. L'uso di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso.

Nei pazienti oncologici in chemioterapia, si deve tenere presente l'intervallo di 2-3 settimane tra la somministrazione di epoetina alfa e la comparsa degli eritrociti indotti dall'eritropoietina nella valutazione della appropriatezza della terapia con epoetina alfa (pazienti a rischio di trasfusione).

Dal momento che è stata osservata un'aumentata incidenza di eventi trombotici vascolari (TVE) nei pazienti oncologici trattati con agenti stimolanti l'eritropoiesi, tale rischio deve essere attentamente valutato in relazione al beneficio che ci si attende dal trattamento (con epoetina alfa), in particolare nei pazienti oncologici con rischio aumentato di eventi trombotici vascolari, ad esempio per obesità, e nei pazienti con anamnesi di TVE (trombosi venosa profonda o embolia polmonare). È stato disegnato uno studio investigativo (studio BEST) in donne con carcinoma mammario metastatico, per determinare se il trattamento con epoetina alfa, proseguito anche dopo la correzione dell'anemia, possa migliorare gli outcome di trattamento. In tale studio, l'incidenza di eventi tromboembolici fatali è stata maggiore nelle pazienti trattate con epoetina alfa che nelle pazienti che hanno ricevuto il placebo.

Pazienti chirurgici facenti parte di un programma di predonazione autologa

Devono essere rispettate tutte le avvertenze speciali e precauzioni relative ai programmi di predonazione autologa; in particolare, la sostituzione di volume deve essere eseguita di routine.

Pazienti in attesa di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore

Nei pazienti in attesa di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore si devono accertare e trattare le cause dell'anemia possibilmente prima dell'inizio del trattamento con epoetina alfa. In questa popolazione di pazienti gli eventi trombotici possono costituire un rischio, e tale possibilità deve essere valutata con attenzione in relazione al beneficio previsto del trattamento.

I pazienti in attesa di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore devono ricevere un'adeguata profilassi antitrombotica, in quanto, nei pazienti chirurgici, possono verificarsi eventi trombotici e vascolari, specialmente nei pazienti con patologia cardiovascolare di base. Si deve prestare, inoltre, particolare cautela nei pazienti predisposti a sviluppare un trombosi venosa profonda (DVT). Inoltre, nei pazienti con emoglobina al basale > 13 g/dL (> 8,1 mmol/L), non può essere esclusa la possibilità che il trattamento con epoetina alfa possa essere associato ad un rischio aumentato di eventi trombotici/vascolari post-operatori. Pertanto, tale trattamento non deve essere impiegato nei pazienti con emoglobina basale > 13 g/dL (> 8,1 mmol/L).

| | |
|---|---|
| <p>Epoetina Zeta biosimilare : Retacrit</p> | |
| <p>Dosaggi in commercio:</p> <p>Retacrit 1000 UI/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Retacrit 2000 UI/0,6 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Retacrit 3000 UI/0,9 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Retacrit 4000 UI/0,4 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Retacrit 5000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Retacrit 6000 UI/0,6 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Retacrit 8000 UI/0,8 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Retacrit 10000 UI/1,0 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Retacrit 20000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Retacrit 30000 UI/0,75 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Retacrit 40000 UI/1,0 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita</p> | <p>Indicazioni terapeutiche:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Trattamento dell'anemia e riduzione del fabbisogno trasfusionale in pazienti adulti sottoposti a chemioterapia per tumori solidi, linfoma maligno o mieloma multiplo e a rischio di emotrasfusione come indicato dallo stato generale del paziente (situazione cardiovascolare, anemia preesistente all'inizio della chemioterapia). 2. Incrementare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione. L'uso in questa indicazione deve essere valutato alla luce dei rischi riferiti di eventi tromboembolici. Il trattamento deve essere riservato solo a pazienti con anemia di grado moderato (in assenza di sideropenia) se le procedure di emoconservazione non sono disponibili o sono insufficienti quando l'intervento elettivo di chirurgia maggiore previsto richiede un notevole volume di sangue (4 o più unità di sangue per le donne, 5 o più unità per gli uomini). |

| | |
|---|---|
| Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura | L. 648/96 – Allegato n. 3: Neoplasie ematologiche 1. Sindromi mielodisplastiche (MDS) |
| Modalità erogative/prescrittive <i>Classe A-PHT, erogazione diretta ospedaliera (rendicontazione File F tip 3 e 6) oppure ricetta SSN.</i> | |
| Modi di somministrazione <u>Iniezione per via endovenosa:</u> la somministrazione deve avvenire in almeno 1-5 minuti, a seconda della dose totale. Nei pazienti emodializzati è possibile somministrare la dose in bolo, durante la seduta di dialisi, da un idoneo accesso venoso del circuito di dialisi. In alternativa, la sostanza può essere iniettata al termine della seduta di dialisi attraverso la fistola e seguita da 10 ml of soluzione fisiologica NaCl 9 mg/ml (0,9%) per irrigare il circuito e assicurare un'immissione soddisfacente del prodotto in circolo. Nei pazienti che reagiscono al trattamento con sintomi simil-influenzali è preferibile optare per una somministrazione più lenta. Retacrit non deve essere somministrato per infusione endovenosa. Retacrit non va miscelato con altri medicinali. <u>Iniezione per via sottocutanea:</u> in generale non si deve superare il volume massimo di 1 ml per singola sede d'iniezione. In caso di volumi superiori è necessario scegliere più sedi di somministrazione. Le iniezioni vanno praticate negli arti o nella parete addominale anteriore. | |
| Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego (riportate da scheda tecnica Retacrit 1000 UI/0,3ml) <u>Informazioni di carattere generale</u> Come in tutti i pazienti che ricevono eritropoietina, durante la terapia con Retacrit potrebbe verificarsi un aumento della pressione sanguigna. La pressione va monitorata attentamente e adeguatamente controllata prima, all'inizio e nel corso della terapia con Retacrit, sia in tutti i pazienti che si sottopongono per la prima volta a un trattamento con epoetina sia nei pazienti già trattati. Potrebbe essere necessario instaurare o rafforzare un trattamento anti-ipertensivo. Nel caso in cui la pressione non possa essere controllata, il trattamento con Retacrit deve essere sospeso. Retacrit va usato con cautela anche in presenza di epilessia e di insufficienza epatica cronica Durante il trattamento con eritropoietina si potrebbe verificare un moderato aumento dose-dipendente della conta piastrinica all'interno dell'intervallo di normalità. Questo fenomeno regredisce con il proseguimento della terapia. Si raccomanda di controllare regolarmente la conta piastrinica durante le prime 8 settimane di terapia. Tutte le altre cause di anemia (sideropenia, emolisi, perdite ematiche, carenza di vitamina B ₁₂ o di folati) devono essere valutate e trattate prima e durante il trattamento con Retacrit. Nella maggior parte dei casi, i valori di ferritina sierica diminuiscono contemporaneamente all'aumento dei valori di ematocrito. Al fine di assicurare una risposta ottimale all'eritropoietina devono essere garantite adeguate riserve di ferro: <ul style="list-style-type: none"> • nei pazienti con insufficienza renale cronica e livelli di ferritina sierica inferiori a 100 ng/ml si consiglia integrazione di ferro, ad esempio 200-300 mg/die per via orale (100-200 mg/die nei pazienti pediatrici); • in tutti i pazienti oncologici con valori di saturazione della transferrina inferiori al 20% si consiglia un'integrazione di ferro per via orale di 200-300 mg/die. Tutti questi fattori che contribuiscono alla comparsa dell'anemia devono inoltre essere valutati con attenzione prima di decidere di aumentare il dosaggio eritropoietina nei pazienti oncologici. Una paradossale diminuzione dell'emoglobina e sviluppo di grave anemia associata a una bassa conta di reticolociti deve allertare a interrompere il trattamento con epoetina ed eseguire il test degli anticorpi anti-eritropoietina. Sono stati riportati casi in pazienti con epatite C trattati con interferone e ribavirina, quando le epoetine sono state impiegate in associazione. Le epoetine non sono approvate per la gestione dell'anemia associata a epatite C. Al fine di migliorare la tracciabilità degli Agenti Stimolanti l'Eritropoiesi (<i>Erythropoiesis Stimulating Agents</i> (ESA), nella cartella clinica del paziente deve essere chiaramente registrato (o indicato) la | |

denominazione dell'ESA che è stato prescritto.

Nel perioperatorio vanno sempre adottate buone pratiche di gestione del sangue.

Pazienti in attesa di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore

Nei pazienti in attesa di un intervento elettivo di chirurgia ortopedica maggiore si devono accertare e trattare le cause dell'anemia possibilmente prima dell'inizio del trattamento con Retacrit.

In questa popolazione di pazienti gli eventi trombotici possono costituire un rischio, e tale possibilità deve essere valutata con attenzione in relazione al beneficio previsto del trattamento.

I pazienti devono ricevere un'adeguata profilassi antitrombotica, in quanto, nei pazienti chirurgici, possono verificarsi eventi trombotici e vascolari, specialmente nei pazienti con sottostante patologia cardiovascolare. Inoltre, deve essere prestata particolare cautela nei pazienti predisposti a sviluppare una trombosi venosa profonda (DVT). Inoltre, nei pazienti con emoglobina al basale > 13 g/dl, non può essere esclusa la possibilità che il trattamento con Retacrit possa essere associato ad un rischio aumentato di eventi trombotici /vascolari post-operatori. Pertanto, tale trattamento non deve essere impiegato nei pazienti con emoglobina al basale > 13 g/dl.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Concentrazione emoglobinica

Nei pazienti con insufficienza renale cronica, la concentrazione emoglobinica di mantenimento non deve superare il limite superiore della concentrazione emoglobinica target. In studi clinici sono stati osservati aumenti del rischio di decesso, di eventi cardiovascolari gravi ed eventi cerebrovascolari compreso l'ictus in caso di somministrazione di ESA per ottenere valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studi clinici controllati non hanno mostrato benefici significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine una volta che la concentrazione emoglobinica abbia superato i livelli necessari per controllare i sintomi dell'anemia ed evitare le trasfusioni di sangue.

Il livello di emoglobina va rilevato a intervalli regolari fino a quando non raggiunge un valore costante, e successivamente a scadenze periodiche. L'aumento di emoglobina deve essere all'incirca di 1 g/dl (0,62 mmol/l) al mese e non deve superare i 2 g/dl (1,25 mmol/l) al mese, per ridurre al minimo il rischio di insorgenza di ipertensione o un suo aggravamento.

I pazienti con insufficienza renale cronica trattati con Retacrit per via sottocutanea devono essere monitorati periodicamente per perdita di efficacia, definita come mancata risposta o ridotta risposta al trattamento con Retacrit in pazienti che prima rispondevano a tale terapia. Ciò è caratterizzato da un calo sostenuto dell'emoglobina nonostante un aumento della dose di Retacrit.

Una mancanza di risposta alla terapia con eritropoietina deve far subito ricercare i fattori responsabili. Questi includono: carenza di ferro, folati o vitamina B₁₂, intossicazione da alluminio, infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdita di sangue occulto, emolisi, fibrosi del midollo osseo di qualsiasi origine.

Sono stati segnalati, molto raramente, casi di PRCA mediata da anticorpi in pazienti con insufficienza renale cronica a cui era stata somministrata eritropoietina per via sottocutanea. Nei pazienti che mostrano un'improvvisa perdita di efficacia, dimostrata da una diminuzione di emoglobina (1-2 g/dl al mese) con maggiore bisogno di trasfusioni, deve essere eseguito un conteggio dei reticolociti e devono essere valutate le cause tipiche che impediscono la risposta al trattamento (ad es. carenza di ferro, folati o vitamina B₁₂, intossicazione da alluminio, infezioni o infiammazioni, perdite ematiche, emolisi). Se non viene individuata alcuna causa, deve essere presa in considerazione l'eventualità di eseguire un esame del midollo osseo per diagnosticare una PRCA.

In caso di diagnosi di PRCA, la terapia con Retacrit deve essere immediatamente sospesa e va valutata l'eventualità di eseguire un test per la presenza di anticorpi anti-eritropoietina. I pazienti non devono essere dirottati verso il trattamento con un altro prodotto medicinale, data la reattività crociata esistente fra anticorpi anti-eritropoietina ed altre eritropoietine. Vanno escluse altre cause di PRCA e deve essere istituita una terapia appropriata.

Si consiglia il monitoraggio periodico della conta reticolocitaria per rilevare l'eventuale perdita di efficacia terapeutica nei pazienti con insufficienza renale cronica.

In casi isolati è stata osservata iperkaliemia. Nei pazienti con insufficienza renale cronica, la correzione dell'anemia può condurre a un aumento dell'appetito e dell'assorbimento di potassio e proteine. I parametri prescritti per la dialisi potrebbero necessitare di un adattamento periodico per mantenere urea,

creatinina e potassio entro i valori desiderati. Nei pazienti con insufficienza renale cronica devono essere monitorati gli elettroliti sierici. Qualora si osservino valori elevati (o in aumento) di potassio sierico, allora va considerata la possibilità di sospendere la somministrazione di eritropoietina finché l'iperkaliemia non venga corretta.

Un aumento della dose di eparina è spesso richiesto nel corso della terapia con eritropoietina a causa di un incremento del valore di ematocrito. È possibile che si verifichi un'occlusione del sistema dialitico se l'eparinizzazione non è ottimale.

In base ai dati finora disponibili, la correzione dell'anemia con eritropoietina in pazienti adulti con insufficienza renale non ancora sottoposti a dialisi non accelera la progressione dell'insufficienza renale.

Pazienti oncologici adulti con anemia sintomatica in chemioterapia

Nei pazienti oncologici in trattamento chemioterapico, l'intervallo di 2-3 settimane che intercorre fra la somministrazione e la comparsa di eritrociti indotti dall'eritropoietina va preso in considerazione al momento di valutare l'appropriatezza della terapia con Retacrit (pazienti a rischio di trasfusione).

Nei pazienti oncologici in trattamento chemioterapico, se l'emoglobina aumenta più di 2 g/dl (1,25 mmol/l) al mese oppure se il suo livello supera 12 g/dl (7,5 mmol/l), è necessario eseguire scrupolosamente la procedura di aggiustamento posologico al fine di ridurre i potenziali fattori di rischio di eventi trombotici.

Dal momento che si è osservato un aumento dell'incidenza di eventi tromboembolici nei pazienti oncologici sottoposti a trattamento con agenti eritropoietici, tale rischio deve essere valutato con attenzione alla luce del beneficio derivante dal trattamento (con Retacrit), particolarmente in quei pazienti oncologici che presentano un aumento del rischio tromboembolico, come soggetti obesi o con anamnesi di eventi trombotici e vascolari (trombosi venosa profonda, embolia polmonare).

Pazienti adulti candidati a interventi chirurgici facenti parte di un programma di predonazione autologa

Devono essere osservate tutte le avvertenze e le precauzioni particolari associate ai programmi di predonazione autologa, in particolar modo ripristinando come da routine il volume di sangue prelevato.

Potenziale oncogenico

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano principalmente la produzione di eritrociti. I recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di una serie di cellule neoplastiche. Come per tutti i fattori di crescita, esiste il dubbio che le epoetine possano stimolare la crescita di tutte le forme tumorali maligne. In diversi studi clinici controllati non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale o diminuiscano il rischio di progressione neoplastica nei pazienti con anemia associata a cancro.

Diversi studi clinici controllati in cui sono state somministrate epoetine a pazienti affetti da una serie di neoplasie comuni, come carcinoma squamoso del distretto testa-collo, carcinoma polmonare e carcinoma mammario, hanno evidenziato un aumento inspiegato del tasso di mortalità.

In studi clinici controllati, l'uso di epoetina alfa e di altri agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) ha mostrato:

- Una riduzione del tempo alla progressione del tumore in pazienti con cancro avanzato del distretto testa-collo trattati con radioterapia, se somministrati per ottenere valori emoglobinici superiori a 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- una riduzione della sopravvivenza globale e un aumento dei decessi attribuiti alla progressione del tumore a 4 mesi in pazienti con carcinoma mammario metastatico trattate con chemioterapia, se somministrati per ottenere valori emoglobinici di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- un aumento del rischio di decesso se somministrati per ottenere valori emoglobinici di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti con neoplasie maligne attive, non trattati con chemioterapia né con radioterapia. L'uso di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso.

Questo medicinale contiene fenilalanina, una sostanza che può essere pericolosa per i soggetti affetti da fenilchetonuria.

| | |
|--|--|
| | |
| A brevetto non scaduto Epoetina Beta: Neorecormon | |
| Dosaggi in commercio: Neorecormon 2000UI/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Neorecormon 3000UI/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Neorecormon 4000UI/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Neorecormon 5000UI/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Neorecormon 6000UI/0,3 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Neorecormon 10000UI/0,6 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita Neorecormon 30000UI/0,6 ml soluzione iniettabile in siringa preriempita | Indicazioni terapeutiche: 1. Prevenzione dell'anemia dei neonati prematuri con un peso alla nascita compreso tra 750 e 1500 g e con un periodo di gestazione inferiore a 34 settimane 2. Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti con tumore non mieloide sottoposti a chemioterapia. 3. Incrementare la quantità di sangue autologo in pazienti facenti parte di un programma di predonazione. Il suo uso in questa indicazione deve essere compensato dal riportato aumentato rischio di eventi tromboembolici. Il trattamento deve essere riservato solo a pazienti con anemia di grado moderato (emoglobina 10 - 13 g/dl [6,21 - 8,07 mmol/l]), in assenza di carenza di ferro) se le procedure di conservazione non sono disponibili o sono insufficienti quando l'intervento elettivo di chirurgia maggiore richiede un notevole volume di sangue (4 o più unità di sangue per le donne o 5 o più unità per gli uomini). |
| | Estensione di indicazione relative ad usi consolidati sulla base di evidenze scientifiche presenti in letteratura L. 648/96 – Lista classica - Provvedimento CUF 30.12.1999 1. Sindromi mielodisplastiche (MDS) 2. Anemia refrattaria (AR), con sideroblasti (RARS) e senza sideroblasti (RA) |
| Modalità erogative/prescrittive <i>Classe A-PHT, erogazione diretta ospedaliera (rendicontazione File F tip 3 e 6) oppure ricetta SSN.</i> | |
| Modi di somministrazione NeoRecormon siringa preriempita è pronto per l'uso. Possono essere iniettate solo soluzioni chiare o leggermente opalescenti e praticamente prive di particelle visibili. NeoRecormon in siringa preriempita è un prodotto sterile ma senza conservanti. Per nessun motivo si deve somministrare più di una dose per siringa; il medicinale è solo per dose singola. NeoRecormon deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa per aumentare l'emoglobina fino a un livello non superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l). La via sottocutanea è da preferirsi in pazienti non sottoposti a emodialisi per evitare punture alle vene periferiche. In caso di somministrazione endovenosa, la soluzione deve essere iniettata in circa 2 minuti, nei pazienti emodializzati attraverso la fistola arterovenosa alla fine della dialisi. | |
| Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego (riportate da scheda tecnica Neorecormon 10000 UI/0,6 ml) NeoRecormon deve essere usato con cautela in presenza di anemia refrattaria con eccesso di blasti in trasformazione, epilessia, trombocitosi, insufficienza epatica cronica. Deficit di acido folico e di vitamina B ₁₂ devono essere compensati poichè riducono l'efficacia di NeoRecormon. Per assicurare un'efficace eritropoiesi, lo stato marziale deve essere valutato in tutti i pazienti prima e durante il trattamento e può essere necessaria una terapia integrativa con ferro, condotta in accordo alle linee guida relative alla terapia. | |

Un grave sovraccarico di alluminio conseguente il trattamento dell'insufficienza renale, può compromettere l'efficacia di NeoRecormon.

L'indicazione per il trattamento con NeoRecormon di pazienti con nefrosclerosi, non ancora sottoposti a dialisi, deve essere stabilita individualmente, dal momento che non può essere esclusa un'eventuale accelerazione nella progressione della insufficienza renale.

È stata segnalata aplasia specifica della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina in associazione alla terapia con eritropoietina, incluso NeoRecormon. È stato dimostrato che questi anticorpi reagiscono in modo crociato con tutte le proteine eritropoietiche e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina non devono passare al trattamento con NeoRecormon.

Una diminuzione paradossa dell'emoglobina e lo sviluppo di anemia severa associata a una bassa conta reticulocitaria deve indurre a interrompere il trattamento con epoetina e ad eseguire test anticorpali anti-eritropoietina. Casi sono stati riportati in pazienti con epatite C trattati con interferone e ribavirina, contemporaneamente all'utilizzo di epoetine. Le epoetine non sono approvate per il trattamento dell'anemia associata a epatite C.

In pazienti con *insufficienza renale cronica* può verificarsi un aumento della pressione arteriosa o un aggravamento di uno stato ipertensivo esistente soprattutto in caso di aumento rapido dell'ematocrito. Questi aumenti della pressione arteriosa possono essere trattati con farmaci. Se gli aumenti della pressione arteriosa non possono essere controllati con i farmaci si consiglia un'interruzione temporanea della terapia con NeoRecormon. In particolare, all'inizio della terapia è raccomandato il regolare monitoraggio della pressione arteriosa, inclusi gli intervalli tra le dialisi. Possono verificarsi crisi ipertensive con sintomi simil-encefalopatia che richiedono l'immediato intervento di un medico e cure mediche intensive. Come segnale d'allarme, occorre prestare particolare attenzione a episodi improvvisi di emicrania lancinante, come cefalee.

In pazienti con *insufficienza renale cronica* si può osservare un moderato aumento dose-dipendente nella conta piastrinica all'interno dell'intervallo di normalità durante il trattamento con NeoRecormon, soprattutto in seguito a somministrazione endovenosa. Questo fenomeno regredisce con il proseguimento della terapia. Si raccomanda di controllare regolarmente la conta piastrinica durante le prime 8 settimane di terapia.

In pazienti con insufficienza renale cronica, la concentrazione di mantenimento dell'emoglobina non deve superare il limite superiore del livello target di emoglobina. Negli studi clinici è stato osservato un rischio aumentato di morte e di gravi eventi cardiovascolari quando sono stati somministrati agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), per raggiungere un livello target di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Studi clinici controllati non hanno dimostrato benefici significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina viene aumentata oltre il livello necessario a controllare i sintomi dell'anemia e ad evitare trasfusioni ematiche.

Nei neonati prematuri si può manifestare un lieve aumento nella conta piastrinica, in particolar modo fino al 12°-14° giorno di vita; deve pertanto essere controllata regolarmente la conta piastrinica.

Effetto sulla crescita tumorale

Le eritropoietine sono fattori di crescita che stimolano principalmente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come avviene con tutti i fattori di crescita, c'è la possibilità che le eritropoietine possano stimolare la crescita di tumori. In diversi studi controllati le epoetine non hanno dimostrato di migliorare la sopravvivenza globale o di determinare una riduzione del rischio di progressione tumorale in pazienti con anemia associata a cancro.

In studi clinici controllati, l'impiego di NeoRecormon e di altri agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA) ha dimostrato:

- una riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti con tumore della testa e del collo allo stadio avanzato sottoposti a radioterapia, se trattati per raggiungere un livello target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l);
- una ridotta sopravvivenza globale e un aumento delle morti attribuiti a progressione della malattia a 4 mesi, in pazienti con tumore mammario metastatico in chemioterapia quando trattati per raggiungere un livello target di emoglobina tra 12 e 14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- un aumentato rischio di morte in pazienti con tumore maligno attivo non sottoposti a chemioterapia né radioterapia, quando trattati per raggiungere un livello target di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'impiego degli ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso .

Può verificarsi un aumento della pressione arteriosa che può essere trattato con farmaci. Si raccomanda quindi di monitorare la pressione arteriosa, in particolare nella fase iniziale del trattamento nei pazienti con tumore.

Anche la conta piastrinica e il valore di emoglobina devono essere controllati ad intervalli regolari nei pazienti con tumore.

In pazienti coinvolti in un *programma di predonazione di sangue autologo* si può manifestare un aumento della conta piastrinica, prevalentemente all'interno dell'intervallo di normalità. Perciò si raccomanda di misurare la conta piastrinica almeno una volta alla settimana in questi pazienti. Se il numero delle piastrine è superiore a $150 \times 10^9/l$ o supera i valori normali, il trattamento con NeoRecormon deve essere interrotto.

In pazienti con *insufficienza renale cronica* un aumento della dose di eparina durante l'emodialisi è spesso richiesto nel corso del trattamento con NeoRecormon a causa di un incremento del valore di ematocrito. È possibile che si verifichi un'occlusione del sistema dialitico se l'eparinizzazione non è ottimale.

In pazienti con insufficienza renale cronica a rischio di trombosi dello *shunt* artero-venoso devono essere prese in considerazione una revisione precoce dello *shunt* ed una profilassi antitrombotica attraverso, ad esempio, la somministrazione di acido acetilsalicilico.

Durante la terapia con NeoRecormon i livelli sierici di potassio e di fosfato devono essere regolarmente controllati. In un numero limitato di pazienti uremici in trattamento con NeoRecormon è stato riportato un incremento del potassio, sebbene il rapporto di causalità non sia stato stabilito. Nel caso in cui si osservi un valore elevato, o in aumento, di potassio si deve prendere in considerazione l'interruzione del trattamento con NeoRecormon fino al ripristino dei valori normali.

Per l'impiego di NeoRecormon in un programma di predonazione autologa, si devono seguire le linee guida ufficiali sulla donazione di sangue, in particolare:

- possono sottoporsi a donazioni soltanto pazienti con un valore di Ht $\geq 33\%$ (emoglobina ≥ 11 g/dl [6.83 mmol/l]);
- speciale cautela deve essere osservata in pazienti di peso inferiore a 50 kg;
- il volume di un singolo prelievo non deve superare approssimativamente il 12 % del volume totale stimato di sangue del paziente.

Il trattamento deve essere riservato a pazienti per i quali sia considerato di particolare importanza evitare trasfusioni di sangue omologo e sia stato valutato il rapporto rischio/beneficio derivante da trasfusioni omologhe.

L'uso improprio da parte di soggetti sani può indurre un eccessivo aumento dell'ematocrito. Ciò può essere associato a complicazioni a carico del sistema cardiovascolare con rischio per la vita.

NeoRecormon in siringhe preriempite contiene fino a 0,3 mg di fenilalanina/siringa come eccipiente. Pertanto si deve tenere conto di ciò nei pazienti affetti da gravi forme di fenilchetonuria.

| | |
|--|--|
| A brevetto non scaduto Epoetina Teta: Eporatio | |
| Dosaggi in commercio: Eporatio 1000 UI/0,5 ml soluzione | Indicazioni terapeutiche 1. Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti oncologici in chemioterapia per neoplasie maligne non |

| | |
|--|-----------------|
| <p>iniettabile in siringa prerimpita C/D</p> <p>Eporatio 2000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa prerimpita C/D.</p> <p>Eporatio 3000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa prerimpita C/D.</p> <p>Eporatio 4000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa prerimpita C/D.</p> <p>Eporatio 5000 UI/0,5 ml soluzione iniettabile in siringa prerimpita C/D.</p> <p>Eporatio 10000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa prerimpita C/D.</p> <p>Eporatio 20000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa prerimpita C/D.</p> <p>Eporatio 30000 UI/1 ml soluzione iniettabile in siringa prerimpita C/D.</p> | <p>mieolidi</p> |
|--|-----------------|

Modalità erogative/prescrittive

Classe A-PHT, erogazione diretta ospedaliera (rendicontazione File F tip 6) oppure ricetta SSN.

Modi di somministrazione

La soluzione può essere somministrata per via sottocutanea (SC) o endovenosa (EV). L'uso sottocutaneo è preferibile nei pazienti non sottoposti a emodialisi, per evitare punture delle vene periferiche. Se l'epoetina teta viene sostituita con un'altra epoetina, deve essere utilizzata la stessa via di somministrazione. L'epoetina teta deve essere somministrata per via sottocutanea nei pazienti oncologici in chemioterapia per neoplasie maligne non mieloidi.

Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego (riportate da scheda tecnica Eporatio 1000 UI/0,5ml)

Generali

Si raccomanda una terapia integrativa di ferro per i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 mcg/l o con saturazione di transferrina inferiore al 20%. Al fine di assicurare un'eritropoiesi efficace, lo stato del ferro deve essere controllato in tutti i pazienti prima e durante il trattamento.

Una mancata risposta alla terapia con epoetina teta deve prontamente indurre ad una ricerca dei fattori causali. Carenze di ferro, acido folico e vitamina B12 riducono l'efficacia delle epoetine e devono pertanto essere corrette. Anche la presenza di infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, intossicazione da alluminio, malattie ematologiche sottostanti o fibrosi midollare ossea può compromettere la risposta eritropoietica. Una conta dei reticolociti deve essere considerata parte integrante della valutazione clinica.

Aplasia pura della serie eritrocitaria (PRCA)

Se le cause tipiche di non responsività vengono escluse ed il paziente manifesta un calo improvviso dell'emoglobina associato a reticolocitopenia, si deve considerare l'esecuzione di test per gli anticorpi antieritropoietina ed un esame del midollo osseo per la diagnosi di aplasia pura della serie eritrocitaria. Si deve considerare anche l'interruzione del trattamento con epoetina teta.

In associazione con la terapia a base di eritropoietina è stata riportata PRCA causata da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina. Si è osservato che questi anticorpi hanno reattività crociata con tutte le epoetine, e quindi i pazienti con presenza sospetta o confermata di anticorpi neutralizzanti per l'eritropoietina non devono essere trasferiti alla terapia con epoetina teta .

Per migliorare la tracciabilità delle epoetine, il nome dell'epoetina somministrata deve essere chiaramente indicato nella cartella del paziente.

In caso di riduzione paradossa dell'emoglobina e insorgenza di anemia grave associata a basse conte reticolocitarie, il trattamento con epoetina deve essere interrotto e devono essere determinati gli anticorpi anti-eritropoietina. Alcuni casi sono stati segnalati in pazienti affetti da epatite C trattati con interferone e ribavirina e terapia concomitante con epoetine. Le epoetine non sono approvate per il trattamento dell'anemia associata a epatite C.

Iperensione

I pazienti in terapia con epoetina teta possono manifestare un aumento della pressione arteriosa o un peggioramento dell'ipertensione preesistente, specialmente nella fase iniziale del trattamento.

Pertanto, i pazienti trattati con epoetina teta, devono essere sottoposti ad un accurato monitoraggio della pressione arteriosa. La pressione arteriosa deve essere adeguatamente controllata prima di iniziare la terapia e durante il suo corso per evitare complicazioni acute, come crisi ipertensive con sintomi simili all'encefalopatia (ad es. cefalea, stato confusionale, disturbi del linguaggio, alterazione della deambulazione) e complicanze correlate (convulsioni, ictus), che possono verificarsi anche in singoli pazienti con pressione arteriosa normale o bassa. Se si verificano queste reazioni, è necessario assicurare un intervento medico immediato e cure intensive appropriate. Una particolare attenzione deve essere posta all'insorgenza di cefalea acuta simile all'emigrania, come possibile segnale di avvertimento.

Gli aumenti della pressione arteriosa possono richiedere un trattamento con medicinali antiipertensivi o un aumento della dose degli antiipertensivi già assunti. Inoltre, si deve considerare una riduzione della dose stabilita di epoetina teta. Se i valori pressori rimangono elevati, potrebbe essere necessario sospendere temporaneamente la terapia con epoetina teta. Una volta che l'ipertensione risulta controllata da una terapia più intensa, il trattamento con epoetina teta deve essere reinstaurato ad un dosaggio ridotto.

Uso improprio

L'uso improprio di epoetina teta da parte di individui sani può indurre un eccessivo aumento dell'emoglobina e dell'ematocrito. Ciò può essere associato a complicazioni a carico del sistema cardiovascolare con rischio per la vita.

Popolazioni particolari

A causa dell'esperienza limitata, l'efficacia e la sicurezza dell'epoetina teta non sono state stabilite nei pazienti con compromissione della funzione epatica o anemia drepanocitica (o falciforme) omozigotica.

Negli studi clinici, i pazienti di età superiore ai 75 anni hanno riportato un'incidenza superiore di eventi avversi seri e gravi, a prescindere dalla relazione di causalità con il trattamento a base di epoetina teta. Inoltre, i decessi sono stati più frequenti nei pazienti di questa fascia di età rispetto ai pazienti più giovani.

Controlli di laboratorio

Si raccomanda di eseguire regolarmente il dosaggio dell'emoglobina, il conteggio delle cellule ematiche e delle piastrine.

Anemia sintomatica associata ad insufficienza renale cronica

L'uso di epoetina teta in pazienti nefrosclerotici non ancora sottoposti ad emodialisi deve essere stabilito individualmente, poichè non può essere esclusa con certezza una possibile accelerazione nella progressione dell'insufficienza renale.

Durante l'emodialisi, i pazienti trattati con epoetina teta possono necessitare di un aumento del trattamento anticoagulante per prevenire coaguli dello shunt arterovenoso.

Nei pazienti con insufficienza renale cronica, il mantenimento della concentrazione di emoglobina non deve superare il limite massimo della concentrazione target raccomandata. Negli studi clinici si è osservato un aumento del rischio di morte e di eventi cardiovascolari gravi quando le epoetine sono state somministrate per raggiungere livelli di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,45 mmol/l). Gli studi clinici controllati non hanno mostrato benefici significativi attribuibili alla somministrazione di epoetine quando usate per aumentare la concentrazione di emoglobina oltre i livelli necessari al controllo dei sintomi associati all'anemia per evitare il ricorso alle trasfusioni di sangue.

Anemia sintomatica in pazienti oncologici in chemioterapia per neoplasie maligne non mieloidi

Effetto sulla crescita del tumore

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano principalmente la produzione di globuli rossi. I recettori

delle eritropoietine possono essere espressi sulla superficie di una varietà di cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, esiste la preoccupazione che le epoetine possano stimolare la crescita di qualsiasi tipo di tumore.

In diversi studi controllati, non si è osservato alcun miglioramento della sopravvivenza generale o riduzione del rischio di progressione tumorale da parte delle epoetine in pazienti con anemia associata a neoplasie maligne. Negli studi clinici controllati l'uso di epoetine ha mostrato:

- una riduzione del tempo alla progressione del tumore in pazienti con tumore avanzato del distretto testa– collo in radioterapia quando sono state somministrate per raggiungere un livello target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,69 mmol/l),
- una riduzione della sopravvivenza globale ed un aumento dei decessi attribuiti alla progressione della malattia a 4 mesi nei pazienti con carcinoma mammario metastatico in chemioterapia quando sono state somministrate per raggiungere un livello target di emoglobina di 12–14 g/dl (7,45–8,69 mmol/l),
- aumento del rischio di decesso quando sono state somministrate per raggiungere un livello target di emoglobina pari a 12 g/dl (7,45 mmol/l) in pazienti con neoplasie maligne attive non sottoposti a chemioterapia o radioterapia.

L'uso delle epoetine non è indicato per queste popolazioni di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio–rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso

Effetto sulla crescita del tumore

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano principalmente la produzione di globuli rossi. I recettori delle eritropoietine possono essere espressi sulla superficie di una varietà di cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, esiste la preoccupazione che le epoetine possano stimolare la crescita di qualsiasi tipo di tumore .

In diversi studi controllati, non si è osservato alcun miglioramento della sopravvivenza generale o riduzione del rischio di progressione tumorale da parte delle epoetine in pazienti con anemia associata a neoplasie maligne. Negli studi clinici controllati l'uso di epoetine ha mostrato:

- una riduzione del tempo alla progressione del tumore in pazienti con tumore avanzato del distretto testa– collo in radioterapia quando sono state somministrate per raggiungere un livello target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,69 mmol/l),
- una riduzione della sopravvivenza globale ed un aumento dei decessi attribuiti alla progressione della malattia a 4 mesi nei pazienti con carcinoma mammario metastatico in chemioterapia quando sono state somministrate per raggiungere un livello target di emoglobina di 12–14 g/dl (7,45–8,69 mmol/l),
- aumento del rischio di decesso quando sono state somministrate per raggiungere un livello target di emoglobina pari a 12 g/dl (7,45 mmol/l) in pazienti con neoplasie maligne attive non sottoposti a chemioterapia o radioterapia.

L'uso delle epoetine non è indicato per queste popolazioni di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio–rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso

| | |
|--|--|
| <p>A brevetto non scaduto Darbepoetina Alfa: Aranesp</p> | |
| <p>Dosaggi in commercio:</p> <p>Aranesp 10 mcg sol. iniett. 1 siringa preriemita/penna 0,4 ml</p> <p>Aranesp 100 mcg sol. iniett. 1siringa preriemita/penna 0,5 ml</p> <p>Aranesp 150 mcg sol. iniett. 1 siringa preriemita/penna 0,3 ml</p> <p>Aranesp 20 mcg sol. iniett. 1 siringa preriemita/penna 0,5 ml</p> <p>Aranesp 30 mcg sol. iniett. 1 siringa preriemita/penna 0,3 ml</p> <p>Aranesp 300 mcg sol. iniett. 1 siringa preriemita/penna 0,6 ml</p> <p>Aranesp 40 mcg sol. iniett. 1 siringa preriemita/penna 0,4 ml</p> <p>Aranesp 50 mcg sol. iniett. 1 siringa preriemita/penna 0,5 ml</p> <p>Aranesp 500 mcg sol. iniett. uso sottocutaneo 1 penna 1 ml</p> <p>Aranesp 60 mcg sol. iniett. 1 siringa preriemita/penna 0,3 ml</p> <p>Aranesp 80 mcg sol. iniett. 1 siringa preriemita/penna 0,4 ml</p> | <p>Indicazioni terapeutiche:</p> <p>1. Trattamento dell'anemia sintomatica in pazienti adulti oncologici in chemioterapia per neoplasie maligne non mieloidi.</p> |
| <p>Modalità erogative/prescrittive <i>Classe A-PHT, erogazione diretta ospedaliera (rendicontazione File F tip 6) oppure ricetta SSN.</i></p> | |
| <p>Modi di somministrazione Aranesp viene somministrato per via sottocutanea o endovenosa. Alternare i siti di iniezione e iniettare lentamente per ridurre al minimo il fastidio nel sito di iniezione. Aranesp viene fornito pronto all'uso in siringhe preriemite.</p> | |
| <p>Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego (riportata da scheda tecnica Aranesp 10 mcg. Sol. Iniett. 1 siringa preriemita)</p> <p><u>Generali</u></p> <p>Al fine di migliorare la tracciabilità degli agenti stimolanti l'eritropoiesi (ESA), il nome commerciale dell'ESA somministrato deve essere chiaramente registrato (o riportato) nella cartella del paziente.</p> <p>La pressione arteriosa deve essere monitorata in tutti i pazienti, in particolare durante l'inizio della terapia con Aranesp. Se la pressione arteriosa fosse difficile da controllare adottando le misure appropriate, l'emoglobina può essere ridotta diminuendo o sospendendo la somministrazione di Aranesp . Casi di ipertensione grave, che includono crisi ipertensive, encefalopatia ipertensiva, e crisi convulsive, sono stati osservati in pazienti con IRC trattati con Aranesp.</p> <p>Per garantire un'eritropoiesi efficace, le riserve di ferro devono essere controllate in tutti i pazienti prima e durante la terapia e potrebbe rendersi necessaria una terapia integrativa con ferro.</p> <p>L'assenza di risposta alla terapia con Aranesp deve indurre a ricercare i fattori causali. Carenze di ferro, di acido folico o vitamina B12 riducono l'efficacia degli ESA e devono quindi essere corrette. Infezioni intercorrenti, episodi infiammatori o traumatici, perdite ematiche occulte, emolisi, gravi intossicazioni da alluminio, malattie ematologiche di base o fibrosi del midollo osseo possono compromettere la risposta</p> | |

eritropoietica. Una conta reticolocitaria deve essere considerata come parte della valutazione. Se le cause tipiche di mancata risposta sono state escluse e il paziente presenta reticolocitopenia, si deve valutare l'opportunità di effettuare un esame del midollo osseo. Se il midollo osseo è compatibile con una diagnosi di PRCA, deve essere effettuata la ricerca di anticorpi anti-eritropoietina.

È stata riportata aplasia pura della serie rossa causata da anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina in associazione alla terapia con ESA, incluso Aranesp. Questo dato è stato segnalato prevalentemente in pazienti con insufficienza renale cronica (IRC) trattati per via sottocutanea. È stato dimostrato che tali anticorpi presentano reattività crociata con tutte le proteine eritropoietiche, e i pazienti con sospetta o confermata presenza di anticorpi neutralizzanti anti-eritropoietina non devono essere avviati al trattamento con Aranesp.

Un decremento paradossale dell'emoglobina e l'insorgenza di un'anemia grave associata ad una bassa conta dei reticolociti deve indurre ad una immediata interruzione del trattamento con epoetina ed all'esecuzione del test di ricerca degli anticorpi anti-eritropoietine. Sono stati riportati casi in pazienti con epatite C trattati con interferone e ribavirina, quando le epoetine erano utilizzate in concomitanza. Le epoetine non sono approvate nella gestione dell'anemia associata ad epatite C.

Una malattia epatica in fase attiva è criterio di esclusione in tutti gli studi con Aranesp, pertanto nessun dato è disponibile in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Poiché si pensa che il fegato sia la principale via di eliminazione di darbepoetina alfa e di r-HuEPO, Aranesp deve essere usato con cautela in pazienti con malattie epatiche.

Aranesp deve essere usato con cautela nei pazienti con anemia falciforme.

L'uso improprio di Aranesp da parte di soggetti sani può causare un aumento eccessivo dell'ematocrito. Questo può essere associato a complicanze cardiocircolatorie che pongono il soggetto in immediato pericolo di vita.

Il cappuccio dell'ago della siringa preriempita contiene gomma naturale secca (un derivato del lattice) che potrebbe causare reazioni allergiche.

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l'emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi gravi cardiovascolari o cerebrovascolari inclusi ictus e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di ESA tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell'anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Aranesp deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da epilessia. Sono stati riportati episodi convulsivi in pazienti che ricevevano Aranesp.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, ossia essenzialmente privo di sodio.

Pazienti con insufficienza renale cronica

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l'emoglobina deve essere mantenuta ad un livello che non superi il limite superiore della concentrazione di emoglobina target raccomandata. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte, eventi gravi cardiovascolari o cerebrovascolari inclusi ictus e trombosi degli accessi vascolari in caso di somministrazione di ESA tesa al raggiungimento di un valore di emoglobina superiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Gli studi clinici controllati non hanno mostrato alcun beneficio significativo attribuibile alla somministrazione di epoetine, quando la concentrazione di emoglobina sia stata aumentata al di là del livello necessario a controllare i sintomi dell'anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Si raccomanda una terapia integrativa con ferro in tutti i pazienti con valori di ferritina sierica inferiori a 100 µg/l o di saturazione della transferrina inferiori al 20%.

I livelli sierici di potassio devono essere controllati regolarmente durante la terapia con Aranesp. In alcuni pazienti che ricevevano Aranesp sono stati riportati aumenti della potassiemia, sebbene non ne sia stata accertata la correlazione al trattamento. Qualora venga riscontrata una potassiemia elevata o in aumento, deve essere considerata l'opportunità di interrompere la somministrazione di Aranesp fino alla correzione di tale livello.

Pazienti affetti da tumore

Effetto sulla progressione tumorale

Le epoetine sono fattori di crescita che stimolano primariamente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono esprimersi sulla superficie di diverse cellule tumorali. Come per tutti i fattori di crescita, c'è il timore che le epoetine possano stimolare la crescita di tumori. In diversi studi clinici controllati, non è stato dimostrato che le epoetine migliorino la sopravvivenza globale, né riducano il rischio di una progressione tumorale in pazienti affetti da anemia associata a neoplasie maligne.

In studi clinici controllati con somministrazione di Aranesp e di altri ESA è stato dimostrato quanto segue:

- Riduzione del tempo alla progressione tumorale in pazienti affetti da tumore della testa e del collo in stadio avanzato trattati con radioterapia, nel caso in cui gli ESA siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l); l'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.
- Riduzione della sopravvivenza globale ed incremento delle morti attribuite alla progressione della malattia a 4 mesi in pazienti affetti da carcinoma mammario metastatico trattati con chemioterapia, nel caso in cui siano somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina di 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- Aumento del rischio di morte in caso di posologia finalizzata al raggiungimento di un valore di emoglobina di 12 g/dl (7,5 mmol/l) in pazienti affetti da neoplasie maligne attive non trattati con chemioterapia, né con radioterapia. L'utilizzo di ESA non è indicato in questa popolazione di pazienti.

Sulla base di quanto riportato sopra, in alcune condizioni cliniche la trasfusione di sangue deve essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia nei pazienti affetti da neoplasia. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve essere basata sulla valutazione del rapporto beneficio-rischio con il coinvolgimento del singolo paziente e deve prendere in considerazione lo specifico contesto clinico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e il relativo stadio, il grado di anemia, l'aspettativa di vita, l'ambiente nel quale il paziente è trattato e le preferenze del paziente stesso.

In pazienti affetti da tumori solidi o neoplasie linfoproliferative, se il valore dell'emoglobina supera i 12 g/dl (7,5 mmol/l), l'aggiustamento della dose deve essere rigorosamente rispettato, al fine di minimizzare il rischio di eventi tromboembolici. La conta piastrinica e il livello di emoglobina devono essere controllati a intervalli regolari.

BIBLIOGRAFIA DI RIFERIMENTO

Trattamento dell'anemia nel paziente onco-ematologico

1. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, et al. Intravenous iron optimizes 1. the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22(7):1301-7.
2. Wood PA, Hrushesky WJ. Cisplatin-associated anemia: an erythropoietin deficiency syndrome. *J Clin Invest* 1995;95(4):1650-9.
3. Duffaud F, Lecesne A, Ray-Coquard I, et al. Erythropoietin for anemia treatment of patients with GIST receiving imatinib. *J Clin Oncol* 2004;22 (suppl abstr).
4. Bohlius J, Weingart O, Trelle S, Engert A. Cancer-related anemia and recombinant human erythropoietin—an updated overview. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3(3):152-64.
5. Bernardo G, Aglietta M, Amadori D, et al. Prevalence of anemia in oncologic patients treated with chemotherapy. Italian survey at the national level. *Recenti Prog Med* 2001;92(10):580-8.
6. Cella D. The functional Assessment of Cancer Therapy Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol* 1997;34(3 suppl 2):13-9.
7. Yellen SB, Cella DF, Webster K, et al. Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) measurement system. *J Pain Symptom Manage* 1997;13(2):63-74.

8. Lee WR, Berkey B, Marcial V, et al. Anemia is associated with decreased survival and increased locoregional failure in patients with locally advanced head and neck carcinoma: a secondary analysis of RTOG 85-27. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(5):1069-75.
9. Phan T, Crane C, Mendoza T, et al. Low hemoglobin levels after pre-operative chemotherapy for locally advanced rectal cancer are associated with a worse survival. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:151a.
10. Kumar P. Impact of anemia in patients with head and neck cancer. *Oncologist* 2000;5 Suppl 2:13-8.
11. Fyles AW, Milosevic M, Pintilie M, et al. Anemia, hypoxia, and transfusion in patients with cervix cancer: a review. *Radiother Oncol* 2000;57(1):13-9.
12. Ludwig H, Van Belle S, Schrijvers D et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004;40(15):2293-306.
13. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Toxicity Criteria, Version 2.0 DCTD, NCI, NIH, DHHS, March 1998; published April 1999.
14. Barni S, Rosti G. Perché parlare di epoetine oggi? Opinioni a confronto. Osservatorio. Report congressuali e notizie dalla ricerca aziendale.
15. Tomei F, Tomei G, Cammilluzzi E, et al. Darbepoetina alfa nel trattamento dell'anemia indotta da chemioterapia: esperienza di un singolo centro. *Continuing Education in Oncologia* 2007;IV(2):23-5.
16. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(19):1616-34.
17. Caro JJ, Salas M, Ward W, Goss G. Anemia is an independent prognostic factor for survival in patients with cancer. *Cancer* 2001;91(12):2214-21.
18. Bottini A, Berruti A, Brizzi MP, et al. Pretreatment haemoglobin levels significantly predict the tumour response to primary chemotherapy in human breast cancer. *Br J Cancer* 2003;89(6):977-82.
19. Overgaard J, Hoff CM, Hansen HS, et al. Randomized study of darbepoetin alfa as modifier of radiotherapy in patients with primary squamous cell carcinoma of the head and neck (HNSCC): Final outcome of the DAHANCA 10 trial. *J Clin Oncol* 2009;27(suppl):15s (abstract 6007).
20. Henke M, Laszig R, Rube C, et al. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anaemia undergoing radiotherapy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;362(9392):1255-60.
21. Stasi R, Amadori S, Littlewood TJ, et al. Management of cancer-related anemia with erythropoietic agents: doubts, certainties, and concerns. *Oncologist* 2005; 10(7):539-54.
22. Leyland-Jones B; BEST Investigators and Study Group. Breast cancer trial with erythropoietin terminated unexpectedly. *Lancet Oncol* 2003;4(8):459-60.
23. Abels RI. Use of recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia in patient who have cancer. *Semin Oncol* 1992;19(3 suppl 8):29-35.
24. Aapro M, Abraham I, Bokemeyer C, et al. The background and methodology of the Anemia Cancer treatment (A.C.T.) study: a global retrospective study of practice patterns and outcomes in the management of anaemia in cancer patients and their congruence with evidence-based guidelines. *Support Care Cancer* 2008;16(2):193-200.
25. Linee guida AIO 2010: gestione delle tossicità ematopoietica in oncologia

Sindromi mielodisplastiche

1. Malcovati L, Hellstrom-Lindberg E, Bowen D et al.: Diagnosis and treatment of primary myelodysplastic syndromes in adults: recommendations from the European LeukemiaNet. *Blood* 122(17), 2943-2964.
2. Vardiman Jw, Thiele J, Arber Da et al.: The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood* 114(5), 937-951 (2009).
3. Greenberg P, Cox C, Lebeau Mm et al.: International scoring system for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. *Blood* 89(6), 2079-2088 (1997).

4. Hellstrom-Lindberg E, Gulbrandsen N, Lindberg G et al.: A validated decision model for treating the anaemia of myelodysplastic syndromes with erythropoietin + granulocyte colony-stimulating factor: significant effects on quality of life. *Br J Haematol* 120(6), 1037-1046 (2003).
5. Santini V: Treatment of low-risk myelodysplastic syndrome: hematopoietic growth factors erythropoietins and thrombopoietins. *Semin Hematol* 49(4), 295-303.
6. Castelli R, Delilieri GI, Colombo R, Moreo G, Gallipoli P, Pantaleo G: Biosimilar epoetin in elderly patients with low-risk myelodysplastic syndromes improves anemia, quality of life, and brain function. *Ann Hematol* 93(9), 1523-1529.

Normativa

1. www.codifa.it
2. Gazzetta Ufficiale (GU)
3. Bollettino Ufficiale della Regione Lombardia (BURL)