

**Paragrafi modificati dell'RCP:
Elenco delle modifiche apportate al testo degli RCP in fase di approvazione dall'Agenzia
Europea dei medicinali (EMA) di tutte le epoetine**

Allegato 1: Indicazione Renale

Paragrafo 4.1

Trattamento dell'anemia sintomatica associata all'insufficienza renale cronica (IRC) in adulti e in pazienti pediatrici.

Paragrafo 4.2

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

I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e del carico complessivo della malattia; è necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico. L'ESA deve essere somministrato per via sottocutanea o endovenosa al fine di aumentare la concentrazione di emoglobina a livelli non superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). L'utilizzo sottocutaneo è preferibile in pazienti che non sono sottoposti a emodialisi, per evitare la puntura di vene periferiche.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere gestita mediante l'aggiustamento della dose, in riferimento ad un intervallo target di emoglobina tra 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose nel caso in cui si osservino valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Si deve inoltre evitare un aumento dell'emoglobina superiore a 2 g/dl (1,25 mmol/l) in un periodo di 4 settimane. Qualora si verificasse questa evenienza, si dovrà effettuare un appropriato aggiustamento della dose.

I pazienti devono essere monitorati attentamente al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose autorizzata di ESA.

Paragrafo 4.4

Nei pazienti affetti da insufficienza renale cronica, l'emoglobina deve essere mantenuta a un livello che non superi il limite superiore della concentrazione target di emoglobina raccomandata nel paragrafo 4.2. Negli studi clinici è stato osservato un aumento del rischio di morte ed eventi cardiovascolari gravi in caso di somministrazione di fattori stimolanti l'eritropoiesi (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 oltre il livello necessario a controllare i sintomi dell'anemia ed evitare trasfusioni di sangue.

Allegato 2: Anemia indotta da chemioterapia in pazienti con tumore

Paragrafo 4.2

Trattamento di pazienti con anemia indotta da chemioterapia

L'ESA deve essere somministrato per via sottocutanea a pazienti con anemia (ad es. concentrazione di emoglobina ≤ 10 g/dl (6,8 mmol/l)). I sintomi e le sequele dell'anemia possono variare a seconda dell'età, del sesso e del carico complessivo della malattia; è necessario che il decorso clinico e le condizioni di ogni singolo paziente siano valutate dal medico.

A causa della variabilità intrapaziente, nello stesso soggetto si possono osservare occasionalmente singoli valori di emoglobina superiori e inferiori al livello di emoglobina desiderato. La variabilità dell'emoglobina deve essere gestita mediante l'aggiustamento della dose, in riferimento ad un intervallo target di emoglobina tra 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Si deve evitare il perdurare di valori emoglobinici superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l); di seguito sono riportate le indicazioni per un appropriato aggiustamento della dose nel caso in cui si osservino valori di emoglobina superiori a 12 g/dl (7,5 mmol/l). "I pazienti devono essere monitorati attentamente al fine di conseguire un adeguato controllo dei sintomi dell'anemia con l'utilizzo della più bassa dose autorizzata di ESA".

Aggiustamento delle dosi per mantenere la concentrazione dell'emoglobina tra 10 g/dl e 12/dl:

"Trattamento dell'anemia sintomatica indotta da chemioterapia in pazienti con tumore"

Una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico per il singolo paziente, la dose deve essere ridotta del 25-50% al fine di mantenere l'emoglobina a quel livello. Si deve considerare un'appropriata titolazione tra (da specificare per ciascun specifico ESA).

Nel caso l'emoglobina superasse i 12 g/dl (7,5 mmol/l), la dose deve essere ridotta approssimativamente del 25 - 50%. Qualora i livelli di emoglobina superassero i 13 g/dl (8,1 mmol/l), si deve interrompere temporaneamente il trattamento con ESA. La terapia deve essere ricominciata a una dose di circa il 25% inferiore alla dose precedente, dopo che il livello di emoglobina è sceso ad un valore pari o inferiore a 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Paragrafo 4.4

Le epoetine 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 per tutti i fattori di crescita, esiste 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 tumore.

In studi clinici controllati con somministrazione di ESA e di altri fattori stimolanti l'eritropoiesi (ESAs) 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 siano stati somministrati per il raggiungimento di un valore target di emoglobina superiore a 14 g/dl (8,7 mmol/l);.

- 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 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 se somministrati per ottenere valori 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.

Considerato quanto sopra, in alcune situazioni cliniche le trasfusioni ematiche devono essere il trattamento preferito per la gestione dell'anemia in pazienti con tumore. La decisione di somministrare eritropoietine ricombinanti deve basarsi su una valutazione del rischio-beneficio con la partecipazione del singolo paziente, e deve considerare il contesto clinico specifico. I fattori che devono essere considerati in questa valutazione devono includere il tipo di tumore e lo stadio; il grado di anemia; l'aspettativa di vita; l'ambito nel quale il paziente è trattato; e la preferenza del paziente (vedere paragrafo 5.1).

Paragrafo 5.1

L'eritropoietina è un fattore di crescita che stimola principalmente la produzione di globuli rossi. I recettori dell'eritropoietina possono essere espressi sulla superficie di diverse cellule tumorali.

La sopravvivenza e la progressione tumorale sono state valutate in cinque ampi studi clinici controllati che comprendevano un totale di 2833 pazienti; quattro dei quali erano studi in doppio cieco controllati con placebo ed uno era in aperto. Due di questi studi hanno arruolato pazienti che venivano trattati con chemioterapia. La concentrazione target di emoglobina era superiore a 13 g/dl in due studi; nei rimanenti tre studi era 12-14 g/dl. Nello studio in aperto non sono state osservate differenze nella sopravvivenza globale tra pazienti trattati con eritropoietine umane ricombinanti e pazienti di controllo. Nei quattro studi controllati con placebo i rapporti di rischio (hazard ratio) per la sopravvivenza globale erano compresi tra 1,25 e 2,47 a favore del gruppo di controllo. Questi studi hanno mostrato, rispetto ai controlli, un costante ed inspiegabile aumento statisticamente significativo della mortalità nei pazienti affetti da anemia associata a vari tipi di tumori comuni e che ricevevano eritropoietina ricombinante umana. Non è stato possibile spiegare in modo soddisfacente l'esito di sopravvivenza globale in questi studi sulla base delle differenze di incidenza di trombosi e di complicazioni associate tra i pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana e quelli del gruppo di controllo.

E' stata condotta inoltre una revisione sistematica di 57 studi clinici comprendenti più di 9.000 pazienti oncologici. La meta-analisi dei dati di sopravvivenza globale ha evidenziato una stima puntuale del rapporto di rischio (hazard ratio) di 1,08 a favore dei controlli (IC al 95%: 0,99 - 1,18; 42 studi e 8.167 pazienti). Un aumento del rischio relativo di eventi tromboembolici (RR 1,67, IC al 95%: 1,35 - 2,06, 35 studi e 6.769 pazienti) è stato osservato in pazienti trattati con eritropoietina ricombinante umana. Vi è pertanto una coerente evidenza che suggerisce che vi possa essere un danno significativo nei pazienti con tumore trattati con eritropoietina ricombinante umana. Non è chiaro in quale misura questi esiti siano attribuibili alla somministrazione di eritropoietina ricombinante umana a pazienti oncologici in trattamento chemioterapico, per ottenere concentrazioni di emoglobina inferiori a 13 g/dl, poiché nei dati analizzati sono stati inclusi pochi pazienti con queste caratteristiche.