

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Dropletin 4000 IU/0.4 ml SC/IV enjeksiyon için çözelti içeren kullanıma hazır şırınga

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Epoetin alfa* (rekombinant insan eritropoietini) 80 – 88 µg/ml (10000 IU/ml)

* Epoetin alfa, rekombinant DNA teknolojisi ile genetik olarak modifiye edilmiş Çin Hamster'ı yumurtalık hücrelerinin kültürü kullanılarak üretilmiş bir biyobenzerdir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür	5.5 mg/ml
Monobazik sodyum fosfat monohidrat	0.425 mg/ml
Dibazik sodyumfosfat heptahidrat	1.85 mg/ml

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır enjektörde enjeksiyonluk çözelti

Berrak, renksiz veya sarımsı çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Antianemiktir.
- Diyalize giren hastalarda kronik böbrek yetmezliği ile ilgili renal anemi tedavisi
- Prediyaliz hastalarında semptomatik renal anemi tedavisi
- Hb ≤ 10 g/dl olan hastalarda ve myelodisplastik sendromların (MDS) alt grubu olan RA (refrakter anemi), RARS (refrakter anemi ringed-halkalı sideroblastlarda giden) ve RCMD (refrakter sitopeni multilineage-birden fazla seride displazi ile giden) ve tedavi öncesi

bazal EPO düzeyi \leq 500 MU/ml ve kemik iliğinde blast sayısı $<$ %5 altında olan hastalarda ESA ajanların kullanılması endikedir.

- DROPOETİN ve diğer ESA (Eritropoezis Stimüle Edici Ajanlar)'ın kullanımında hedef hemoglobin (Hb) düzeyi 10-12 g/dl'dir. Hedef hemoglobin Hb $>$ 12 g/dl üzerine çıkarılmamalıdır. ESA'lar, Hb=12 g/dl olunca kesilmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Aneminin tüm diğer nedenleri (demir, folik asit veya vitamin B12 eksikliği, alüminyum intoksikasyonu, enfeksiyon veya enflamasyon, kan kaybı, hemoliz ve herhangi bir nedenden kaynaklanan kemik iliği fibrozu), epoetin alfa tedavisine başlamadan önce ve doz artışına karar verildiğinde değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Epoetin alfaya optimum yanıtı garanti etmek için, yeterli demir deposu sağlanmalı ve gerekirse demir takviyesi uygulanmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Erişkin kronik böbrek yetmezliği hastalarında semptomatik aneminin tedavisi

Anemi semptomları ve sekelleri yaş, cinsiyet ve eşlik eden tıbbi durumlara bağlı olarak farklılık gösterebilir; her bir hastanın klinik seyri ve durumunun bir hekim tarafından değerlendirilmesi gerekir.

Önerilen istenen hemoglobin konsantrasyonu aralığı, 10 g/dl ila 12 g/dl (6.2 ila 7.4 mmol/l) arasındadır. DROPOETİN, hemoglobini en fazla 12 g/dl (7.4 mmol/l) düzeyine çıkarmak amacıyla uygulanmalıdır. Dört haftalık bir süre içinde hemoglobin düzeyinde 2 g/dl (1.25 mmol/l) üzerindeki bir artıştan kaçınılmalıdır. Bu olursa, belirtildiği şekilde uygun doz ayarlaması yapılmalıdır.

Aynı hastadaki değişkenlikten dolayı, zaman zaman bir hasta için istenen hemoglobin konsantrasyon aralığının üzerinde ve altında bireysel hemoglobin değerleri gözlenebilir. Hemoglobin değişkenliği, hemoglobin konsantrasyon aralığı 10 g/dl (6.2 mmol/l) ila 12 g/dl (7.4 mmol/l) dikkate alınarak, doz yönetimi yoluyla ele alınmalıdır.

Hemoglobin düzeyinin sürekli 12 g/dl (6.8 mmol/l) üzerinde olmasından kaçınılmalıdır. Hemoglobin ayda 2 g/dl (1.25 mmol/l) üzerinde artarsa ya da sürekli hemoglobin 12 g/dl (7.4 mmol/l) düzeyini aşarsa, DROPOETİN dozu %25 oranında azaltılmalıdır. Hemoglobin, 12 g/dl (7.4 mmol/l) düzeyini aşarsa, 10 g/dl (6.2 mmol/l) ile 12 g/dl (7.4 mmol/l) arasına düşünceye kadar tedavi kesilmelidir ve daha sonra önceki dozun %25 altındaki bir dozda DROPOETİN tedavisine yeniden başlanmalıdır.

Hastalar, anemi ve anemi semptomlarının yeterli kontrolünü sağlamak için onaylı en düşük DROPOETİN dozunun kullanıldığından emin olmak üzere yakından izlenmelidir. DROPOETİN ile tedavi iki aşamaya ayrılır - başlangıç fazı (dozu) ve idame fazı (dozu).

Erişkin hemodiyaliz hastaları

Kolayca intravenöz giriş sağlanabilen hemodiyaliz hastalarında, intravenöz yoldan uygulama tercih edilir.

Başlangıç fazı:

Başlangıç dozu, haftada 3 kez 50 IU/kg'dır.

Gerekirse, 10 g/dl ila 12 g/dl (6.2 ila 7.4 mmol/l) arasındaki istenen hemoglobin konsantrasyon aralığı elde edilinceye kadar, dozu 25 IU/kg (haftada 3 kez) oranında arttırılmalı veya azaltılmalıdır (bu, en az dört haftalık aşamalarla yapılmalıdır).

İdame fazı:

Önerilen toplam haftalık doz, 75 IU/kg - 300 IU/kg arasındadır.

Hemoglobin değerlerini, 10 g/dl ila 12 g/dl (6.2 ila 7.4 mmol/l) arasındaki istenen hemoglobin konsantrasyon aralığında tutmak amacıyla uygun doz ayarlaması yapılmalıdır.

Başlangıçtaki hemoglobin düzeyleri çok düşük (< 6 g/dl veya < 3.75 mmol/l) olan hastalar, başlangıçtaki anemisi daha az şiddetli (> 8 g/dl veya > 5 mmol/l) olan hastalara kıyasla daha yüksek idame dozlarına gereksinim duyabilirler.

Henüz diyalize girmeyen erişkin böbrek yetmezliği hastaları

Kolayca intravenöz giriş sağlanamayan durumlarda, DROPOETİN subkutan yolla uygulanabilir.

Başlangıç fazı:

Haftada 3 kez 50 IU/kg'lık başlangıç dozunu takiben, gerekirse, istenen hedefe ulaşıncaya kadar haftada 3 kez 25 IU/kg artışlarla dozaj artışı (bu, en az dört haftalık aşamalarla yapılmalıdır).

İdame fazı:

İdame fazında, DROPOETİN, ya haftada 3 kez ya da subkutan uygulama durumunda, haftada bir ya da her 2 haftada bir kez uygulanabilir.

Hemoglobin değerlerini istenen düzeyde tutmak amacıyla uygun doz ve doz aralıkları ayarlaması yapılmalıdır: 10 g/dl ila 12 g/dl (6.2 ila 7.4 mmol/l) arasındaki hemoglobin. Doz aralıklarının uzatılması, dozda artış yapılmasını gerektirebilir.

Maksimum dozaj, haftada 3 kez 150 IU/kg, haftada bir kez 240 IU/kg (maksimum 20.000 IU'ye kadar) ya da her 2 haftada bir 480 IU/kg (maksimum 40.000 IU'ya kadar) düzeyini aşmamalıdır.

Erişkin periton diyalizi hastaları

Kolayca intravenöz giriş sağlanamayan durumlarda, DROPOETİN subkutan yolla uygulanabilir.

Başlangıç fazı:

Başlangıç dozu, haftada 2 kez 50 IU/kg'dır.

İdame fazı:

Önerilen idame dozu, haftada 2 kez 2 eşit enjeksiyon halinde 25 IU/kg - 50 IU/kg arasındadır. Hemoglobin değerlerini, 10 g/dl ila 12 g/dl (6.2 ila 7.4 mmol/l) arasındaki istenen düzeyde tutmak amacıyla uygun doz ayarlaması yapılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon

Hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezliği hastalarında semptomatik aneminin tedavisi

Anemi semptomları ve sekelleri yaş, cinsiyet ve eşlik eden tıbbi durumlara bağlı olarak farklılık gösterebilir; her bir hastanın klinik seyri ve durumunun bir hekim tarafından değerlendirilmesi gerekir.

Pediyatrik hastalarda önerilen hemoglobin konsantrasyon aralığı, 9.5 g/dl ila 11 g/dl (5.9 ila 6.8 mmol/l) arasındadır. DROPOETİN, hemoglobini en fazla 11 g/dl (6.8 mmol/l) düzeyine çıkarmak amacıyla uygulanmalıdır. Hemoglobin düzeyinde dört haftalık bir süre içinde 2 g/dl (1.25 mmol/l) üzerindeki bir artıştan kaçınılmalıdır. Bu olursa, belirtildiği şekilde uygun doz ayarlaması yapılmalıdır.

Hastalar, anemi ve anemi semptomlarının yeterli kontrolünü sağlamak için onaylı en düşük DROPOETİN dozunun kullanıldığından emin olmak üzere yakından izlenmelidir.

DROPOETİN ile tedavi iki aşamaya ayrılır – başlangıç fazı (dozu) ve idame fazı (dozu).

Kolayca intravenöz giriş sağlanabilen pediyatrik hemodiyaliz hastalarında, intravenöz yoldan uygulama tercih edilir.

Başlangıç fazı:

Başlangıç dozu, haftada 3 kez intravenöz yoldan 50 IU/kg'dır.

Gerekirse, 9.5 g/dl ila 11 g/dl (5.9 ila 6.8 mmol/l) arasındaki istenen hemoglobin konsantrasyon aralığı elde edilinceye kadar, dozu haftada 3 kez 25 IU/kg oranında arttırın veya azaltın (bu, en az dört haftalık aşamalarla yapılmalıdır).

İdame fazı:

Hemoglobin değerlerini, 9.5 g/dl ila 11 g/dl (5.9 ila 6.8 mmol/l) arasındaki istenen hemoglobin konsantrasyon aralığında tutmak amacıyla uygun doz ayarlaması yapılmalıdır.

Genellikle, 30 kg altındaki çocuklar, 30 kg üzeri çocuklar ve erişkinlere kıyasla daha yüksek idame dozlarına gereksinim duyarlar.

Başlangıçtaki hemoglobin düzeyleri çok düşük (< 6.8 g/dl veya < 4.25 mmol/l) olan pediatrik hastalar, başlangıçtaki hemoglobin düzeyi daha yüksek (> 6.8 g/dl veya > 4.25 mmol/l) olan hastalara kıyasla daha yüksek idame dozlarına gereksinim duyabilirler.

Uygulama şekli

Tıbbi ürünü kullanmadan veya uygulanmadan önce alınacak önlemler. Kullanmadan önce, oda sıcaklığına gelinceye kadar (15-30 dakika) bekleyin.

Erişkin kronik böbrek yetmezliği hastalarında semptomatik aneminin tedavisi

İntravenöz girişin rutin olarak hazır olduğu kronik böbrek yetmezliği hastalarında (hemodiyaliz hastaları), DROPOETİN'in intravenöz yoldan uygulanması tercih edilir.

Kolayca intravenöz giriş sağlanamayan durumlarda (henüz diyalize girmeyen hastalar ve periton diyaliz hastaları), DROPOETİN subkutan enjeksiyon yoluyla uygulanabilir.

Hemodiyalize giren pediatrik kronik böbrek yetmezliği hastalarında semptomatik aneminin tedavisi

İntravenöz girişin rutin olarak hazır olduğu pediatrik kronik böbrek yetmezliği hastalarında (hemodiyaliz hastaları), DROPOETİN'in intravenöz yoldan uygulanması tercih edilir.

Intravenöz uygulama

Toplam doza bağlı olarak, en az bir ila beş dakika boyunca uygulayın. Hemodiyaliz

hastalarında, diyaliz seansı sırasında diyaliz hattındaki uygun bir venöz giriş yoluyla bir bolus enjeksiyonu uygulanabilir. Alternatif olarak, enjeksiyon, diyaliz seansının sonunda fistül iğne borusu yoluyla uygulanabilir, ardından 10 ml izotonik tuzlu su verilerek boru yıkanır ve ürünün yeterli derecede dolaşıma enjeksiyonu sağlanır.

Tedaviye "grip benzeri" semptomlarla tepki veren hastalarda daha yavaş uygulama tercih edilir (Bkz. Bölüm 4.8).

DROPOETİN'i intravenöz infüzyon ile ya da diğer ilaç çözeltileri ile birlikte uygulamayın.

Subkutan uygulama

Bir enjeksiyon bölgesinde maksimum 1 ml hacim genellikle aşılmamalıdır. Daha büyük hacimler söz konusu olduğunda, birden fazla enjeksiyon yeri seçilmelidir.

Enjeksiyonlar, ekstremitelere veya anterior abdominal duvara uygulanmalıdır.

Hekimin, DROPOETİN'in hasta veya bakıcısı tarafından güvenli ve etkili biçimde subkutan yoldan uygulanabileceğine karar verdiği durumlarda, uygun dozaj ve uygulamaya ilişkin talimat sağlanmalıdır.

Başka herhangi bir enjektabl ürün ile olduğu gibi, çözelti içinde partikül veya renginde değişiklik olmadığını kontrol edin.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek yetmezliği:

DROPOETİN, hemodiyaliz tedavisi gören pediatrik diatrik ve erişkin hastalarla periton diyalizi uygulanan erişkin hastalarda kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili aneminin tedavisi için kullanılabilir.

Karaciğer yetmezliği:

DROPOETİN, kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

DROPOETİN'in karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalardaki güvenliliği belirlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda kullanım için "Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi" bölümüne bakınız.

Geriyatrik popülasyon:

Diyaliz uygulanmakta olan kronik böbrek yetmezliği hastalarında yapılan 3 araştırmaya kaydedilen 882 hastanın 757'sine epoetin alfa ve 125'ine plasebo uygulanmıştır. Epoetin alfa verilen 757 hastanın 361'i (%47) 65 yaş ve üzerindeki olgulardan, 100'ü (%13) 75 yaş ve üzerindeki olgulardan oluşmuştur. Geriatrik hastalar ve daha genç hastalar arasında, güvenilirlik ya da etkililik açısından herhangi bir farklılık gözlenmemiştir. Yaşlı hastalar için doz seçimi ve doz ayarlaması, elde edilecek ve sürdürülecek olan hemoglobin konsantrasyon aralığına (Bkz. Bölüm 4.2 göre bireyselleştirilmelidir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Etkin madde veya yardımcı maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılık.
- Herhangi bir eritropoietinle tedaviyi takiben antikorların aracılık ettiği Saf Kırmızı Hücre Aplazisi (SKHA) gelişen hastalar, DROPOETİN'i veya diğer herhangi bir eritropoietini almamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).
- Kontrolsüz hipertansiyon.
- DROPOETİN verilen hastalarda otolog kan bağıışı öncesi programları ile ilişkili tüm kontrendikasyonlara dikkat edilmelidir.
- Majör elektif ortopedik cerrahi planlanan ve bir otolog kan bağıışı öncesi programa katılmayan hastalarda, DROPOETİN kullanımı, yakın zamanda miyokard enfarktüsü ya da serebrovasküler olay yaşamış hastalar dahil olmak üzere, şiddetli koroner, periferik arteriyel, karotis ya da serebral vasküler hastalığı olan hastalarda kontrendikedir.
- Herhangi bir nedenle yeterli antitrombotik profilaksi alamayan cerrahi hastaları.
- Kansere ve kansere bağlı anemilerde ve kanser kemoterapisine bağlı anemilerde ESA (Eritropoezis Stimule edici Ajanlar)'ın kullanılmasının morbidite ve mortaliteyi artırdığı gözlenmiştir. Bu nedenle kanser, kansere bağlı ve kanser kemoterapisine bağlı anemilerde ESA (epoetin alfa, epoetin beta, darbepoietin alfa ve benzeri ajanlar) kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

UYARI: ESA'LAR ÖLÜM, MİYOKARD İNFARKTÜS, İNME, VENÖZ TROMBOEMBOLİZM, VASKÜLER GİRİŞ YOLU TROMBOZU VE TÜMÖR PROGRESYONU VEYA NÜKSETMESİ RİSKİNİ ARTIRIR.

Kronik böbrek hastalarında eritropoezis-stimüle edilen ajanlar ile tedaviye hemoglobin düzeyi 10 g/dl'nin altında başlanması düşünülmeli ve 12 g/dl'nin üzerinde tedavi kesilmelidir.

Doz bireyselleştirilmeli ve kırmızı kan hücreleri transfüzyonu ihtiyacını azaltmak için yeterli olan en düşük doz kullanılmalıdır.

Özellikle, tedaviye yeterli cevap vermeyen hastalarda hedef hemoglobin düzeyine (10-12 g/dl) ulaşmak için yapılacak doz artışında dikkatli olunmalıdır.

Diğer tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi DROPOETİN için de potansiyel immunojenesite riski söz konusudur.

Genel:

DROPOETİN kullanan tüm hastalarda kan basıncı yakından kontrol ve takip edilmelidir. DROPOETİN, tedavi edilmeyen, yetersiz veya zayıf bir şekilde kontrol edilebilen hipertansiyon varlığında dikkatli kullanılmalıdır.

DROPOETİN tedavisi sırasında antihipertansif tedaviye başlamak veya bu tedaviyi artırmak gerekli olabilir. Kan basıncı kontrol edilemiyorsa, DROPOETİN tedavisi kesilmelidir.

Önceden normal veya düşük kan basıncı olan hastalarda, epoetin alfa tedavisi sırasında, derhal bir hekimin ilgisini ve yoğun tıbbi bakım gerektiren ensefalopati ve nöbetlerle seyreden hipertansif kriz de meydana gelmiştir. Bıçak gibi saplanan, ani migren benzeri baş ağrısına olası bir uyarı işareti olarak özellikle dikkat edilmelidir.

Epoetin alfa, epilepsili, epileptik nöbet hikayesi veya santral sinir sistemi enfeksiyonu ve beyin metastazı gibi nöbet aktivitesine yakınlıkla ilişkili tıbbi rahatsızlıkları olan hastalarda da dikkatli kullanılmalıdır.

ESA kullanan hastalarda, trombotik vasküler olayların (TVE) sıklığında artış gözlemlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Bunlar arasında derin ven trombozu, pulmoner emboli, retina trombozu, miyokard enfarktüsü gibi venöz ve arteriyel trombozlar ile emboliler (bazıları ölümcül sonuçları olan) bulunur. Ayrıca, serebrovasküler olaylar da (serebral enfarktüs, serebral kanama ve geçici iskemik ataklar dahil olacak şekilde) bildirilmiştir.

TVE için bildirilen risk, özellikle, obezite ve geçirilmiş TVE öyküsü (örneğin; derin ven trombozu, pulmoner emboli ve serebrovasküler olay) dahil olmak üzere TVE yönünden

önceden risk faktörü taşıyan hastalarda epoetin alfa tedavisinin sağladığı yararlar karşı dikkatle hesaplanmalıdır.

Kullanım endikasyonunda hedeflenen aralığın üzerindeki hemoglobin konsantrasyonlarında tedavi edildiğinde ölümcül sonuçlar ve tromboembolik olay riskindeki potansiyel artış nedeniyle hemoglobin düzeyleri tüm hastalarda yakından takip edilmelidir.

Altta yatan hematolojik hastalığı (örneğin; hemolitik anemi, orak hücreli anemi, talasemi) olanlarda epoetin alfa tedavisinin güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir.

DROPOETİN ile tedavi sırasında trombosit sayısında normal sınırlar içinde doza bağlı orta derecede bir artış olabilir. Bu, devam eden tedavi sırasında geriler. Buna ek olarak, normal sınırların üzerinde trombositemi bildirilmiştir. Tedavinin ilk 8 haftası sırasında trombosit sayısının düzenli olarak takip edilmesi önerilmektedir.

Epoetin alfa ile tedavi edilen kronik böbrek yetmezliği hastalarında hemoglobin düzeyleri stabil bir düzeye erişilene kadar düzenli olarak, bu düzeylere erişildikten sonra ise periyodik olarak ölçülmelidir.

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında, hemoglobindeki artış hızı yaklaşık olarak ayda 1 g/dl (0,62 mmol/l) olmalı ve hipertansiyondaki artış riskini en düşük seviyeye indirmek için ayda 2 g/dl'yi (1,25 mmol/l) aşmamalıdır. Hemoglobin düzeyi 12 g/dl'ye yaklaştığında, doz azaltılmalıdır.

Epoetin tedavisi ile ilişkili olarak Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) dahil olmak üzere hayatı tehdit edici veya ölümcül olabilecek şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCARs) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Uzun etkili epoetinler ile daha şiddetli vakalar gözlenmiştir.

Reçeteleme sırasında hastalar, belirtiler ve semptomlar konusunda bilgilendirilmeli ve cilt reaksiyonları için yakından izlenmelidir. Bu reaksiyonları düşündüren belirti ve bulgular ortaya çıkarsa DROPOETİN tedavisi derhal sonlandırılmalı ve alternatif bir tedavi düşünülmelidir.

DROPOETİN kullanımı nedeniyle SJS veya TEN gibi ciddi bir kutanöz cilt reaksiyonu gelişirse, bu hastalarda ESA (eritropoietin stimüle edici ajan) tedavisi tekrar başlatılmamalıdır.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, idame hemoglobin konsantrasyonu, **“4.2 Pozoloji ve uygulama şekli”** başlıklı bölümde önerildiği gibi, hemoglobin konsantrasyon aralığının üst sınırını aşmamalıdır.

Kronik böbrek hastalarında ESA (eritropoezis-stimüle edici ajan) tedavisine, hemoglobin düzeyi 10 g/dl'nin altında olduğu zaman başlanması düşünülmelidir. Doz bireyselleştirilmeli

ve kırmızı kan hücreleri transfüzyonu ihtiyacını azaltmak için yeterli olan en düşük dozda kullanılmalıdır. Hedef hemoglobin düzeyi 10-12 g/dl arasındadır. Özellikle, tedaviye yeterli cevap vermeyen hastalarda hedef hemoglobin düzeyine ulaşmak için yapılacak doz artışında dikkatli olunmalıdır.

Kronik böbrek yetmezliği olan ve ESA tedavisine yetersiz hemoglobin yanıtı veren hastalar, kardiyovasküler olaylar ve ölüm açısından diğer hastalara göre daha fazla risk taşıyabilirler.

Subkutan yoldan epoetin alfa ile tedavi edilen kronik böbrek yetmezliği hastaları, daha önceden bu tedaviye yanıt vermiş hastalarda epoetin alfa tedavisine yanıt olmaması ya da yanıt azalması olarak tanımlanan etkinlik kaybı açısından düzenli olarak izlenmelidir. Bu durum, epoetin alfa dozunda artışa rağmen hemoglobin düzeyinde sürekli azalma ile karakterizedir (Bkz. Bölüm 4.8).

Epoetin alfa dozaj aralıkları daha fazla uzatılan (haftada bir kezden uzun) bazı hastalar, yeterli hemoglobin düzeylerini koruyamayabilir (Bkz. Bölüm 5.1) ve epoetin alfa dozunda artış gerektirebilirler. Hemoglobin düzeyleri düzenli olarak izlenmelidir.

Bugüne kadar elde edilen bilgilere göre, epoetin alfanın prediyaliz (son dönem böbrek yetersizliği) hastalarında kullanımı böbrek yetersizliğinin ilerleme hızını artırmamaktadır.

Hemodiyaliz hastalarında, özellikle hipotansiyon eğilimi olan ya da arteriyo-venöz fistülleri komplikasyon gösteren (örneğin; stenoz, anevrizma v.b.) hastalarda şant trombozu oluşmuştur. Bu hastalarda erken şant revizyonu, örneğin, asetilsalisilik asit uygulanmasıyla tromboz profilaksisi önerilmektedir.

Münferit vakalarda nedensellik ilişkisi olmasa da hiperkalemi gözlemlenmiştir. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında serum elektrolitleri izlenmelidir. Yüksek ya da yükselmekte olan serum potasyum düzeyinin fark edilmesi halinde, hiperkaleminin uygun tedavisine ek olarak, serum potasyum düzeyi düzeltilene kadar epoetin alfa uygulamasının durdurulması düşünülmelidir.

Hematokritteki artışın bir sonucu olarak epoetin alfa kullanan hemodiyaliz hastalarında diyaliz sırasında sıklıkla heparin dozunun artırılması gerekir. Heparinizasyon optimum değilse diyaliz sistemi tıkanabilmektedir.

Tüm diğer anemi nedenleri (demir, folik asit ya da vitamin B12 eksikliği, alüminyum intoksikasyonu, enfeksiyon ya da inflamasyon, kan kaybı, hemoliz ve herhangi bir sebebe bağlı kemik iliği fibrozisi) değerlendirilmeli ve epoetin alfa ile tedaviye başlanmadan önce ve doz artışına karar verilirken tedavi edilmelidir. Birçok olguda, serumdaki ferritin değerleri

hematokritteki artışla eşzamanlı olarak düşer. Epoetin alfaya en uygun cevabın verildiğinden emin olmak için yeterli demir stoğunun bulunması temin edilmelidir; gerekli olduğunda demir takviyesi uygulanmalıdır:

- Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda serum ferritin düzeyleri 100 ng/ml'nin altındaysa, demir takviyesi (yetişkinler için ağız yoluyla 200-300 mg/gün; çocuklar için ağız yoluyla 100-200 mg/gün elementer demir) tavsiye edilir.

Çok nadiren, epoetin alfa ile tedavi edilen hastalarda, porfiriyanın ilk defa ortaya çıkışı ya da şiddetlendiği görülmüştür. Epoetin alfa, porfiriyası olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Eritropoezi uyarıcı ajanların (ESA) izlenebilirliğini iyileştirmek amacıyla, uygulanan ESA'nın ticari adı hasta dosyasında açıkça kaydedilmeli (ya da belirtilmelidir). Hastalar bir ESA'dan diğerine yalnızca uygun gözetim altında geçirilmelidir.

ESA'lar esas olarak kırmızı kan hücresi üretimini uyaran büyüme faktörleridir. Çeşitli tümör hücrelerinin yüzeyinde eritropoietin reseptörü bulunabilir. Tüm büyüme faktörleri gibi ESA'ların tümör büyümesini uyurabileceğine ilişkin kaygı bulunmaktadır.

Majör elektif ortopedik cerrahi planlanan hastalarda, epoetin alfa tedavisi süresince demir takviyesi (ağız yoluyla 200 mg/gün elementer demir) uygulanmalıdır. Mümkünse, demir takviyesine, yeterli demir depolarına ulaşmak için epoetin alfa tedavisinden önce başlanmalıdır.

Saf Kırmızı Hücre Aplazisi (SKHA)

Antikor aracılı SKHA kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda subkutan epoetin tedavisinden aylar ila yıllar sonra çok nadiren bildirilmiştir.

ESA'lar ile birlikte kullanıldığında, interferon ve ribavirin ile tedavi edilen hepatit C hastalarında da olgular nadiren bildirilmiştir. ESA'lar hepatit C ile ilişkili aneminin tedavisinde onaylanmamıştır.

Kan transfüzyonu için artan ihtiyaç ile hemoglobinde düşüş (ayda 1 ila 2 g/dl) şeklinde tanımlanan ani etkinlik kaybı geliştiren kronik böbrek yetmezliği hastalarında retikülosit sayımı yapılmalıdır ve yanıtızlığın tipik nedenleri (örneğin; demir, folat veya B12 vitamini eksikliği, alüminyum intoksikasyonu, enfeksiyon veya enflamasyon, kan kaybı, hemoliz ve herhangi bir sebebe bağlı kemik iliği fibrozisi) araştırılmalıdır.

Hemoglobin düzeyinde paradoksal bir azalma ve düşük retikülosit sayıları ile ilişkili şiddetli

anemi gelişimi, epoetin alfa ile tedavinin derhal kesilmesini ve anti-eritropoietin antikor testinin yapılmasını gerektirir. SKHA tanısı için kemik iliği incelemesi de düşünülmelidir.

Biyobenzer ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari isim ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

Çapraz reaksiyon riski nedeniyle başka bir ESA tedavisi başlatılmamalıdır.

Bu tıbbi ürün, doz başına 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; yani esasında sodyum içermediği kabul edilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Epoetin alfa ile tedavinin diğer ilaçların metabolizmasını değiştirdiğini gösteren kanıt bulunmamaktadır.

Siklosporin eritrositlere bağlandığından, epoetin alfa ile etkileşim potansiyeli bulunmaktadır. DROPOETİN, siklosporinle aynı anda veriliyorsa, kan siklosporin düzeyleri izlenmeli ve hematokrit yükseldikçe siklosporin dozu ayarlanmalıdır.

Epoetin alfa ile Granülosit Koloni Stimülan Faktör (G-CSF) veya Granülosit Makrofaj Koloni Stimülan Faktör (GM-CSF) arasında, *in vitro* koşullarda biyopsi örneklerinde tümör hücrelerinin proliferasyonu veya hematolojik farklılaşma yönünden bir etkileşim kanıtı bulunmamaktadır.

Metastatik meme kanserli yetişkin kadın hastalarda 40000 IU/ml epoetin alfa ile trastuzumab'ın (6 mg/kg) subkutan yolla birlikte kullanımı trastuzumab farmakokinetiğini etkilememiştir.

Bir eksiklik durumu olduğunda ferro sülfat gibi hematinik bir ajanın aynı anda terapötik uygulanması ile epoetin alfanın etkisi artırılabilir.

Eritropoiezisi azaltan ilaçlar DROPOETİN'e verilen cevabı azaltabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlar üzerinde herhangi bir etkileşim araştırması yapılmamıştır

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Pediyatrik popülasyon üzerinde herhangi bir etkileşim araştırması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Kronik böbrek yetmezliği olan bazı kadın hastalarda epoetin alfa tedavisini takiben adet kanamaları yeniden başlamıştır; potansiyel gebelik ihtimali tartışılmalı ve gebeliği önleme ihtiyacı değerlendirilmelidir.

Gebelik dönemi:

Gebe kadınlarda yeterli ve kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

Hayvanlarda yapılan araştırmalarda üreme toksisitesi gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). İnsanlar için potansiyel risk bilinmemektedir.

DROPOETİN, açıkça gerekli olmadığı takdirde gebelik sırasında kullanılmamalıdır. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında, DROPOETİN, gebelik sırasında, ancak elde edilecek potansiyel yararın fötüs için geçerli olan potansiyel riskten daha önemli olması halinde kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi:

Ekzojen epoetin alfanın insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Epoetin alfa, bebeğini emziren kadınlarda dikkatle kullanılmalıdır. Emzirmeyi sürdürme/bırakma ya da epoetin alfa tedavisini sürdürme/bırakma kararı, anne sütünün çocuk için sağladığı yarar ve epoetin alfa tedavisinin anne için sağladığı yarar göz önünde bulundurularak alınmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

DROPOETİN tedavisinin insanlarda fertilitiyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Epoetin alfanın araç ve makine kullanma yeteneği üzerindeki etkisi ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Ancak, bu gibi aktiviteleri gerçekleştirirken dikkatli olmaları hastalara önerilebilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik Profili Özeti

Epoetin alfa ile tedavi sırasında en sık görülen advers ilaç reaksiyonu, kan basıncının doza bağımlı bir artışı ya da mevcut hipertansiyonun kötüleşmesidir. Özellikle tedavinin başında, kan basıncı takibi yapılmalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Epoetin alfa ile gerçekleştirilen klinik çalışmalarda en yaygın gözlemlenen advers ilaç reaksiyonları hiperpotasemi, diyare, bulantı, baş ağrısı, venöz ve arteriyel tromboz, döküntü, artralji, ekstremitte ağrıları, titremeler ve enjeksiyon yerindeki reaksiyonlardır. Gribe benzer bir hastalık, özellikle tedavinin başlangıcında ortaya çıkabilmektedir.

Henüz diyalize girmeyen erişkin böbrek yetersizliği hastalarında dozaj aralığının uzatıldığı çalışmalarda, üst solunum yolu konjesyonu, nazal konjesyon ve nazofarenjit olaylarını içeren solunum yolu konjesyonu bildirilmiştir.

ESA uygulanan hastalarda trombotik vasküler olay (TVO) insidansında artış gözlemlenmiştir (Bkz. Bölüm 4.4).

Advers reaksiyonlar tablosu

DROPOETİN'in genel güvenlik profili, dört böbrek yetmezliği çalışmasında (2 çalışma diyaliz öncesinde [N = 131 KBY'li hasta] ve 2 çalışma diyaliz sırasında yapılmıştır [N = 97 KBY'li hasta]) epoetin alfa ile tedavi edilen ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) bulunan 228 hastada değerlendirilmiştir. Bu çalışmalarda epoetin alfa ile tedavi edilen hastaların ≥ 1 'i tarafından bildirilen advers ilaç reaksiyonları aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Sıklıklar şu şekilde tanımlanır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Eritropoietin antikörlerinin aracılık ettiği saf kırmızı hücre aplazisi³, trombositopeni

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperpotasemi¹

İmmün sistem hastalıkları

Yaygın olmayan: Hipersensitivite³

Seyrek: Anafilaktik reaksiyon³

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Konvülsiyonlar

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon, venöz ve arteriyel trombozlar²

Bilinmiyor: Hipertansif kriz³

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları

Yaygın: Öksürük

Yaygın olmayan: Solunum yollarında konjesyon

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Diyare, bulantı, kusma

Deri ve derialtı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Yaygın olmayan: Ürtiker³

Bilinmiyor: Anjionörotik ödem³

Kas-iskelet sistemi, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji, kemik ağrısı, miyalji, ekstremelerde ağrı

Konjenital ve kalıtsal/genetik hastalıklar

Seyrek: Akut porfiriya³

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Pireksi

Yaygın: Titreme, grip benzeri hastalık, enjeksiyon yerinde reaksiyon, periferik ödem

Bilinmiyor: İlacın etkisizliği³

Araştırmalar

Seyrek: Pozitif Anti-eritropoetin antikoru

¹Diyaliz hastalarında yaygın

²Arteriyel ve venöz, öldürücü ve öldürücü olmayan olayları (örneğin; derin ven trombozu, pulmoner emboli, retinal tromboz, arteriyel tromboz [miyokard enfarktüsü dahil], serebrovasküler olaylar [serebral enfarktüs ve serebral hemoraji dahil], geçici iskemik ataklar, şant trombozu [diyaliz donanımı dahil] ve arteriyovenöz şant anevrizmalarında trombozu) içerir.

³Aşağıdaki alt bölümde ve bölüm 4.4'te ele alınmıştır.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Aralarında döküntü vakaları (ürtiker dahil), anafilaktik reaksiyonlar ve anjionörotik ödemin de yer aldığı aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

Epoetin tedavisi ile ilişkili olarak Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) dahil olmak üzere hayatı tehdit edici veya ölümcül olabilecek şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Daha önceden normal ya da düşük kan basıncı olan hastalarda epoetin alfa tedavisi sırasında acil doktor müdahalesi ve yoğun tıbbi bakım gerektiren ensefalopati ve nöbetin eşlik ettiği hipertansif kriz görülmüştür. Olası bir uyarı işareti olarak ani saplanıcı tarzda migren benzeri baş ağrılarına dikkat edilmelidir (Bkz. Bölüm 4.4).

Antikorların aracılık ettiği saf kırmızı hücre aplazisi **DROPOETİN** ile aylar-yıllar süren tedaviden sonra çok seyrek olarak bildirilmiştir (hasta yılı başına < 1/10000 vaka) (Bkz. Bölüm 4.4).

Hemodiyaliz tedavisi gören kronik böbrek yetmezliği bulunan pediatrik hasta topluluğu Klinik çalışmalarda ve ilaç piyasaya verildikten sonra elde edilen deneyimde, kronik böbrek yetmezliği bulunan ve hemodiyaliz uygulanan pediatrik hastalarda ilaca maruziyet sınırlıdır. Bu hasta topluluğunda, yukarıdaki tabloda belirtilmemiş, pediatriye özgü advers reaksiyonlar ya da altta yatan hastalığa atfedilemeyen advers reaksiyonlar bildirilmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye

Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 38; faks: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

DROPOETİN'in terapötik aralığı çok geniştir. Epoetin alfanın doz aşımı, hormonun farmakolojik etkilerinin artışı niteliğindeki etkilere yol açabilir. Aşırı derecede yüksek hemoglobin düzeyleri ortaya çıkarsa, flebotomi yapılabilir. Gerekli olduğunda destekleyici ek tedavi yöntemleri uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Farmakoterapötik grup: Diğer antianemik preparatlar

ATC kodu: B03XA01

DROPOETİN bir biyobenzer üründür.

5.1. Farmakodinamik özellikler

Etki mekanizması

Eritropoietin (EPO), hipoksiye yanıt olarak temelde böbrekte üretilen glikoprotein yapıda bir hormondur ve eritrosit üretiminin kilit düzenleyicisidir. EPO, eritroid hücre serisi gelişiminin tüm evrelerinde rol oynar. Temel etkisini eritroid seri öncü hücreleri düzeyinde gösterir. EPO hücre yüzey reseptörüne bağlandıktan sonra, apoptoz ile etkileşen sinyal transdüksiyon yollarını harekete geçirir ve eritroid hücre proliferasyonunu uyarır. Çin hamster yumurtalık hücrelerinde ifade edilen rekombinan insan EPO (epoetin alfa), insandaki üriner EPO'yla eşdeğer olan 165 amino asit dizisine sahiptir. Bunların ikisi de işlevsel ölçüme göre ayırt edilemez. Eritropoietinin sanal molekül ağırlığı 32000-40000 daltondur.

Eritropoietin esas olarak eritrosit üretimini uyaran bir büyüme faktörüdür. Eritropoietin reseptörleri çeşitli tümör hücrelerinin yüzeyinde ifade edilebilir.

Farmakodinamik etkiler

Sağlıklı gönüllüler

Tek epoetin alfa dozlarından sonra (subkutan yolla 20000-160000 IU arasında), aralarında retikülositler, eritrositler ve hemoglobinin yer aldığı farmakodinamik göstergelerde doza bağımlı bir yanıt gözlemlenmiştir. Retikülosit değişim yüzdeleri yönünden doruk ve bazale dönüş değerleri ile tanımlanmış bir konsantrasyon-zaman profili gözlemlenmiştir. Eritrosit ve hemoglobin için ise daha az tanımlanan bir profil izlenmiştir. Genel olarak, bütün

farmakodinamik göstergeler dozla doğrusal bir şekilde artarak en yüksek doz düzeylerinde maksimum yanıtı erişir.

Daha ileri farmakodinamik çalışmalarda haftada bir kez 40000 IU ile haftada 3 kez 150 IU/kg karşılaştırılmıştır. Konsantrasyon-zaman profillerindeki farklılıklara rağmen bu rejimlerdeki hemoglobinin, total eritrosit ve retikülosit yüzdesinde değişim olarak ölçülen farmakodinamik yanıtlar birbirine benzer bulunmuştur. Başka çalışmalar ise haftada bir kez 40000 IU epoetin alfa ile iki haftada bir kez subkutan yolla uygulanan 80000 ve 120000 IU arasındaki dozları karşılaştırmıştır. Genel olarak, sağlıklı deneklerde yapılan söz konusu farmakodinamik çalışmaların sonuçlarına dayanılarak, haftada bir ve iki haftada bir kez uygulamalarda retikülosit üretimi birbirine benzer olduğu halde, haftada bir kez 40000 IU doz rejiminin eritrosit üretimi için daha etkili olduğu izlenimi edinilmiştir.

Kronik böbrek yetmezliği

Epoetin alfanın, KBY'si olup diyalize giren veya diyaliz öncesi dönemdeki anemili hastalarda eritropoezi uyardığı gösterilmiştir. Epoetin alfaya yanıt alındığını gösteren ilk kanıt, 10 gün içinde retikülosit sayısında ortaya çıkan bir artıştır; bunu genellikle 2-6 hafta içinde eritrosit sayısı, hemoglobin ve hematokritte ortaya çıkan artışlar izler. Hemoglobin yanıtı hastadan hastaya değişir; demir depolarından ve başka hastalık bulunup bulunmamasından etkilenebilir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Kronik böbrek yetmezliği

Epoetin alfa, aralarında diyaliz öncesi ve diyaliz tedavisi uygulananların da yer aldığı, KBY'li anemili hastaların yer aldığı klinik çalışmalarda, anemiyi tedavi etmek için ve hematokriti %30-%36'lık hedef konsantrasyon aralığında tutmak için araştırılmıştır.

Klinik çalışmalarda, haftada üç kez 50-150 IU/kg'lık başlangıç dozlarında, hastaların yaklaşık %95'i hematokritte klinik açıdan anlamlı düzeyde artış ile yanıt vermiştir. Yaklaşık iki ay tedaviden sonra hastaların hemen hepsi transfüzyondan bağımsız hale gelmiştir. Hedef hematokrite erişildikten sonra idame dozu her hasta için bireyselleştirilmiştir.

Diyaliz tedavisindeki erişkin hastalarla yapılan en büyük boyutlu üç klinik denemede, hematokriti %30-%36 arasında tutmak için gereken ortalama idame dozu yaklaşık olarak haftada 3 kez 75 IU/kg olarak belirlenmiştir.

Hemodiyaliz tedavisi gören KBY'li hastalarda yapılan, çift-kör yöntemli, plasebo kontrollü, çok merkezli bir hayat kalitesi çalışmasında, epoetin alfa ile tedavi edilen hastalarda altı aylık

tedaviden sonra halsizlik, fiziksel semptomlar, ilişkiler ve depresyon (Böbrek Hastalığı Anketi [“Kidney Disease Questionnaire”]) ölçütlerinde plasebo grubuna göre klinik ve istatistiksel açıdan anlamlı iyileşme olduğu gösterilmiştir. Epoetin alfa ile tedavi edilen hastalar, açık etiketli bir uzatma çalışmasına katılmış; bu çalışmada yaşam kalitesindeki olumlu iyileşmenin 12 aylık ek bir süre boyunca devam ettiği gösterilmiştir.

Böbrek yetersizliği bulunan ve henüz diyaliz uygulanmayan erişkin hastalar

Kronik böbrek yetersizliği bulunan ve epoetin alfa ile tedavi edilen prediyaliz hastalarında yapılan klinik çalışmalarda, ortalama tedavi süresi yaklaşık beş aydır. Bu hastalar epoetin alfa tedavisine diyalizdeki hastalarda gözlemlenene benzer şekilde yanıt vermiştir. KBY’si bulunan, prediyaliz hastalarında epoetin alfa intravenöz ya da subkutan yollardan uygulandığında hematokritte doza bağımlı ve kalıcı bir artış ortaya çıktığı gösterilmiştir. Epoetin alfa iki yoldan herhangi birisi ile uygulandığında hematokritte birbirine yakın artış oranları belirlenmiştir. Ayrıca, haftada 75-150 IU/kg epoetin alfa dozlarının hematokriti altı aya varan sürelerle %36-%38’ler arasında tuttuğu gösterilmiştir.

DROPOETİN dozaj aralığının uzatıldığı 2 çalışmada (haftada 3 kez, haftada bir kez, 2 haftada bir ve 4 haftada bir), dozaj aralıkları daha uzun olan bazı hastalar yeterli hemoglobin düzeylerini koruyamamış ve protokolde tanımlanan hemoglobin kesilme belirtilerine veya yoksunluk belirtilerine ulaşmıştır (haftada bir kez grubunda %0, 2 haftada bir kez grubunda %3.7 ve 4 haftada bir kez grubunda %3.3).

Randomize prospektif bir denemede (CHOIR) kronik böbrek yetersizliği olup henüz diyaliz uygulanmayan anemili 1432 hasta değerlendirilmiştir. Hastalar 13.5 g/dl (tavsiye edilen hemoglobin konsantrasyon düzeyinin daha üstünde) ya da 11.3 g/dl’lik idame hemoglobin düzeyi hedeflenerek epoetin alfa tedavi gruplarına ayrılmıştır. Majör kardiyovasküler olay (ölüm, miyokard enfarktüsü, inme ya da konjestif kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatırılma), daha yüksek hemoglobin grubunda 715 hastanın 125’inde (%18); daha düşük hemoglobin grubunda 717 hastanın 97’sinde (%14) ortaya çıkmıştır (tehlike oranı [HR] 1.3, %95 GA: 1.0, 1.7, p = 0.03).

Pediyatrik hastalarda kronik böbrek yetmezliği

Epoetin alfa, hemodiyaliz uygulanan KBY’li pediyatrik hastalarda açık etiketli, non-randomize, açık doz aralıklı, 52 hafta süreli bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmaya kaydedilen hastalardaki ortalama yaş 11.6’dır (0.5 ile 20.1 yaş arası).

Epoetin alfa, hemoglobinde ayda 1 g/dl yükselme sağlayacak şekilde diyalizden sonra 2 ya da 3'e bölünmüş dozlarda, intravenöz yoldan haftada 75 IU/ kg uygulanmış; haftada maksimum 300 IU/kg'a ulaşılacak şekilde 4 haftalık aralıklarla haftada 75 IU/kg'lık doz ile titre edilmiştir. Arzu edilen hemoglobin konsantrasyonu aralığı 9.6-11.2 g/dl idi. Hastaların %81'inde arzu edilen hemoglobin konsantrasyon düzeyine ulaşılmıştır. Hedefe kadar geçen ortalama süre 11 hafta ve hedefe ulaşıldığında ortalama doz 150 IU/kg/hafta'dır. Hedefe ulaşılan hastaların %90'ında haftada 3 kezlik uygulama rejimi geçerlidir. .

Elli iki hafta sonra ortalama haftalık doz 200 IU/kg uygulanan hastaların %57'si çalışmayı sürdürmüştür.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Subkutan enjeksiyondan sonra, dozun uygulanmasından itibaren 12-18 saat içinde serum epoetin alfa düzeyleri doruk noktasına erişir. Subkutan yoldan haftalık olarak 600 IU/kg çoklu uygulamalardan sonra birikim görülmemiştir.

Subkutan enjektabl epoetin alfanın mutlak biyoyararlanımı, sağlıklı kişilerde yaklaşık %20'dir.

Dağılım

Sağlıklı kişilerde intravenöz yoldan 50 ve 100 IU/kg'lık dozlardan sonra ortalama dağılım hacmi 49.3 ml/kg'dır. Kronik böbrek yetmezliği bulunan kişilerde intravenöz yoldan epoetin alfa uygulanmasından sonra, dağılım hacmi 12 IU/kg'lık tek dozla 57-107 ml/ kg; 48-192 IU/kg arasında değişen multipl dozla 42-64 ml/kg arasında değişim göstermiştir. Bu nedenle, dağılım hacmi plazma aralığından biraz daha büyüktür.

Metabolizma:

Veri bulunmamaktadır.

Eliminasyon

Sağlıklı kişilerde intravenöz yoldan multipl doz uygulamalarından sonra epoetin alfanın yarılanma ömrü, yaklaşık olarak 4 saattir. Subkutan yol için yarılanma ömrünün sağlıklı kişilerde yaklaşık 24 saat olduğu hesaplanmıştır.

Sağlıklı kişilerde haftada 3 kez 150 IU/kg ve haftada bir kez 40000 IU rejimleri için ortalama CL/F, sırasıyla 31.2 ve 12.6 ml/saat/kg olarak bulunmuştur. Kanseri olan anemili kişilerde haftada bir kez 40000 IU ve haftada üç kez 150 IU/kg doz rejimi uygulanan gruplarda ortalama CL/F sırasıyla 45.8 ve 11.3 ml/saat/kg olmuştur. Kanseri olup siklik kemoterapi gören anemili hastaların çoğunda, CL/F subkutan yolla haftada bir kez 40000 IU ve haftada 3 kez 150 IU/kg'lık dozların uygulamasından sonra, sağlıklı deneklerdekine göre daha düşük bulunmuştur.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Sağlıklı kişilerde, intravenöz yoldan haftada 3 kez 150 ve 300 IU/kg'lık dozların uygulanmasından sonra serum epoetin alfa konsantrasyonlarında dozla orantılı bir artış gözlemlenmiştir. Epoetin alfanın subkutan yolla 300-2400 IU/kg arasındaki tek dozlarının uygulanması, ortalama Cmaks ve doz ile ortalama AUC ve doz arasında doğrusal bir ilişkiyle sonuçlanmıştır. Sağlıklı gönüllülerde sanal klerens ile doz arasında ters yönde bir ilişki gözlemlenmiştir.

Doz aralığının artırılmasına (haftada bir kez 40000 IU ve iki haftada bir kez 80000, 100000 ve 120000 IU) yönelik çalışmalarda, kararlı durumda ortalama Cmaks ile doz arasında ve ortalama EAA ile doz arasında, doğrusal ama dozla orantılı olmayan bir ilişki gözlemlenmiştir.

Farmakokinetik/Farmakodinamik ilişkiler:

Epoetin alfa, hematolojik parametreler üzerinde, uygulama yolundan bağımsız olarak dozla ilişkili bir etki göstermektedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik hastalar:

Kronik böbrek yetmezliği bulunan pediyatrik hastalarda multipl intravenöz epoetin alfa uygulamalarından sonra yaklaşık 6.2-8.7 saatlik bir yarılanma ömrü bildirilmiştir. Epoetin alfanın çocuklar ve adolesanlardaki farmakokinetik profilinin erişkinlerdekine benzer olduğu izlenimi edinilmiştir.

Böbrek fonksiyon bozukluğu:

İntravenöz yoldan uygulanan epoetin alfanın yarılanma ömrü, kronik böbrek yetmezliği hastalarında sağlıklı insanlara kıyasla hafifçe, yaklaşık 5 saat kadar, uzamaktadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Köpek ve sıçanlar üzerinde yapılan (maymunlar hariç) bazı tekrarlayan doz toksikoloji çalışmalarında, epoetin alfa tedavisi, subklinik kemik iliği fibrozisi ile ilişkilendirilmiştir. Kemik iliği fibrozisi, insanlarda kronik böbrek yetmezliğinin bilinen bir komplikasyonudur; sekonder hiperparatiroidizm ya da bilinmeyen etkenlerle ilişkili olabilir. Bir çalışmada, 3 yıl boyunca epoetin alfa ile tedavi edilen hemodiyaliz hastaları ile epoetin alfa ile tedavi edilmeyen hemodiyaliz hastalarında kemik iliği fibrozisi sıklığında fark bulunmamıştır.

Uzun dönemli karsinojenite çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Literatürdeki çelişkili raporlar, insan tümör örneklerinden elde edilen *in vitro* bulgulara dayanarak eritropoietinlerin tümör proliferatörü gibi bir rol oynayabileceğini ifade etmektedir. Bunun, klinik şartlardaki anlamlılığı belirsizdir.

Epoetin alfanın bakteriyel (Ames Testi) ve memeli hücre kültürü mutajenisite testlerini (kromozomal aberasyon) uyarmadığı ve farelerde *in vivo* mikronükleus testinde herhangi bir değişikliğe yol açmadığı gösterilmiştir.

İnsan kemik iliği hücre kültürlerinde, epoetin alfa spesifik olarak eritropoezi uyarmakta ve lökopozezi etkilememektedir. Epoetin alfanın kemik iliği hücreleri üzerinde sitotoksik etkisi saptanmamıştır.

Deneysel çalışmalarda, insanlar için tavsiye edilen haftalık dozun yaklaşık 20 katı haftalık dozlar verildiğinde epoetin alfanın fetal vücut ağırlığını azalttığı, ossifikasyonu geciktirdiği ve fetal mortaliteyi artırdığı gösterilmiştir. Bu değişikliklerin maternal vücut ağırlığında azalmaya sekonder olduğu yorumu yapılmış olup, terapötik doz düzeyleri verilen insanlar için anlamlılığı belirsizdir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Polisorbat 20

Propilen glikol

Glisin

D-mannitol

Sodyum klorür

Monobazik sodyum fosfat monohidrat

Dibazik sodyum fosfat heptahidrat

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Seyreltilmemeli veya başka bir kaba aktarılmamalıdır. Diğer ilaç çözeltileriyle birlikte veya intravenöz infüzyon yolu ile verilmemelidir.

6.3.Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirle

2°C-8°C arasında saklanır. Dondurulmamalı ve çalkalanmamalıdır. Işıktan korunmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

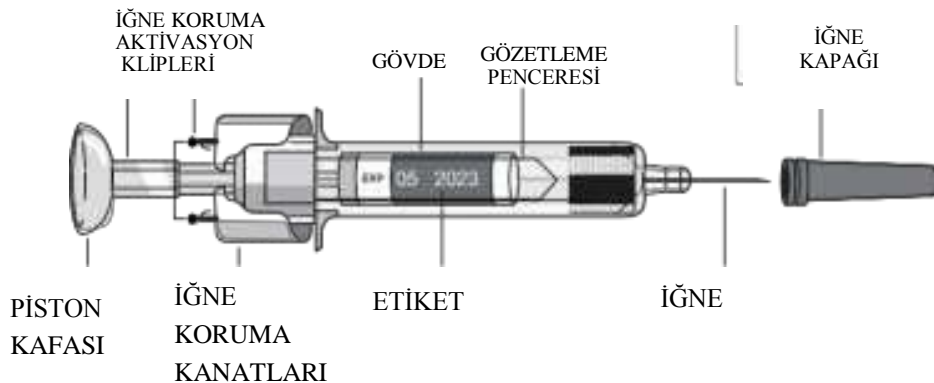
Enjeksiyon iğnesi takılı kullanıma hazır cam enjektör

Droptetin 4000 IU/0.4 ml SC/IV Enjeksiyon İçin Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Şırınga:
4000 IU/0.4 ml Şırınga; 6 şırıngalık ambalajlarda kullanıma sunulmuştur.

6.6. Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Şekil 1 kullanıma hazır şırıngayı göstermektedir



DROPOETİN’i kendinize nasıl enjekte edeceğinize ilişkin talimatlar

Tedavi başladığında, DROPOETİN enjeksiyonu genellikle tıbbi tedavi ya da bakım ekibi tarafından uygulanır. Doktorunuz daha sonra DROPOETİN’i deri altına (subkutan yolla) nasıl enjekte edeceğinizi öğrenmenizi ya da bakıcınızın öğrenmesini önerebilir.

- **Doktorunuz ya da hemşirenizden bunu nasıl yapacağınızı öğrenmeden kendinize enjeksiyon uygulamayı denemeyiniz.**
- **DROPOETİN’i her zaman kesin olarak doktorunuz ya da hemşirenizin talimatları doğrultusunda kullanınız.**
- **DROPOETİN’i yalnızca doğru biçimde saklanmış olması halinde kullanınız “5. DROPOETİN’in saklanması” bölümüne bakınız.**
- **Kullanmadan önce, DROPOETİN şırıngayı oda sıcaklığına ulaşıncaya kadar beklemeye bırakınız. Bu sıcaklığa ulaşması genellikle 15 ila 30 dakika sürmektedir.**

Her bir şırıngadan yalnızca bir doz DROPOETİN alınız.

DROPOETİN deri altına (subkutan yolla) enjekte ediliyorsa, enjekte edilen miktar normal olarak tek bir enjeksiyonda en fazla bir mililitredir (1 ml).

DROPOETİN, tek başına uygulanmalı ve diğer enjeksiyonluk sıvılarla karıştırılmamalıdır.

DROPOETİN şırıngayı çalkalamayınız. Uzun süre hızlı bir biçimde çalkalama ürüne zarar verebilir. Hızlı bir biçimde çalkalanmışsa, bu ürün kullanılmamalıdır.

Kullanıma hazır şırınga kullanarak enjeksiyonu kendinize nasıl uygulayabilirsiniz?:

Kullanıma hazır şırıngalar, kullanım sonrası iğne ucu yaralanmalarını önlemeye yardımcı olmak amacıyla, PROTECS™ iğne koruma düzeneği ile donatılmıştır. Bu, ambalaj üzerinde belirtilmiştir.

- **Buzdolabından bir şırınga alınız.** Sıvının oda sıcaklığına gelmesi gereklidir. Oda sıcaklığına ulaşmasını beklerken enjektör iğnesinin kapağını çıkarmayın.
- **Şırıngayı kontrol ederek** doğru doz olduğundan, son kullanım tarihinin geçmemiş olduğundan, hasar görmediğinden ve sıvının berrak ve donmamış olduğundan emin olunuz.
- **Bir enjeksiyon yeri seçiniz.** Uygun yerler uyluğun üst kısmı ve karın (abdomen) çevresidir; ancak göbekten uzakta olmalıdır. Her uygulama gününde enjeksiyon yerini değiştiriniz.
- **Ellerinizi yıkayınız.** Dezenfekte etmek için **enjeksiyon bölgesinin üzerine**

antiseptikli bir pamuk ya da sargı bezi uygulayınız.

- **Kullanıma hazır dolu enjektörü, kapaklı iğne yukarı bakacak şekilde enjektörün gövdesinden tutun.**
- **Piston kafası, piston, iğne koruma kanatları veya iğne kapağını tutmayın.**
- **Hiç bir zaman pistonu geri çekmeyin.**
- **DROPOETİN'inizi enjekte etmeye hazır olana kadar, iğne kapağını kullanıma hazır dolu enjektörden çıkarmayın.**
- **Şırınga gövdesini tutarak ve kapağı çevirmeden dikkatle çekerek şırınganın kapağını çıkarınız.** Pistonu itmeyiniz, iğneye dokunmayınız ya da şırıngayı çalkalamayınız.
- **İğneyi iğne koruyucu ile vaktinden önce kapatmayı önlemek için (Şekil 1'de gösterilen) iğne aktivasyon kliplerine dokunmayın.**
- **Bir deri katmanını başparmağınızla işaret parmağınız arasında tutunuz.** Sıkıştırmayınız.
- **İğneyi tam olarak içeri itiniz.** Doktorunuz ya da hemşireniz bunu nasıl yapacağınızı size göstermiş olabilir.
- **Pistonu başparmağınızla sıvının tamamının enjekte edilebileceği kadar itiniz.** Deri katmanını sıkıca tutmaya devam ederek yavaşça ve sabit bir hızla itiniz. **PROTECS™ iğne koruma düzeneği tüm doz verilmedikçe harekete geçmeyecektir. PROTECS™ iğne koruma düzeneği aktive edildiğinde bir tık sesi duyabilirsiniz.**
- **Piston gidebileceği kadar itildiğinde, iğneyi yerinden çekiniz ve deriyi bırakınız.**
- **Başparmağınızı yavaşça pistondan çekin** ve iğnenin tamamı **PROTECS™ iğne koruma düzeneği** ile çevrilene kadar şırınganın yukarıya doğru ilerlemesine izin verin.
- **İğne cildinizden çekildiğinde, enjeksiyon yerinde biraz kanama olabilir. Bu normaldir.** Enjeksiyondan sonra birkaç saniye boyunca enjeksiyon bölgesinin üzerine **antiseptikli bir pamuk ya da sargı bezini bastırabilirsiniz.**
- **Kullandığınız şırıngayı güvenli bir muhafazaya atınız - "5. DROPOETİN'in saklanması" bölümüne bakınız.**

7. RUHSAT SAHİBİ

LG Chem. Ltd. lisansı ile
Drogsan İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Oğuzlar Mah. 1370. sok. 7/3
06520 Balgat - ANKARA

8. RUHSAT NUMARASI

253/55

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.09.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

.../.../....