

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EPOPLUS 2000 IU/ml S.C./I.V. enjeksiyon için çözelti içeren flakon

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Epoetin alfa (Rekombinant insan eritropoietini*).....2000 IU/ml

* Rekombinant DNA teknolojisi ile Çin Hamster Over (CHO) hücrelerinde üretilmiş bir biyobenzerdir.

Yardımcı maddeler:

İnsan albümini.....2,5 mg/ml

Sodyum sitrat.....5,8 mg/ml

Sodyum klorür.....5,8 mg/ml

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon için çözelti içeren flakon

Berrak, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- Antianemiktir.
- Diyalize giren hastalarda kronik böbrek yetmezliği ile ilgili anemi (renal anemi) tedavisi,
- Prediyaliz hastalarda semptomatik renal anemi tedavisi,
- Hb \leq 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 $<$ 500 MU/mL ve kemik iliğinde blast sayısı $<$ %5 olan hastalarda Eritropoezis Stimüle Edici Ajanların (ESA) kullanılması endikedir.

- EPOPLUS ve diğer ESA'ların 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:

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında, hedeflenen hemoglobin konsantrasyonu aralığı 10 g/dl ile 12 g/dL arasındadır. Hemoglobin seviyesi 12 g/dL'nin üzerine çıkarılmamalıdır. Eğer hemoglobin seviyesi 2 haftada 1 g/dL'den fazla yükselirse, uygun bir doz azaltımı düşünülmelidir. Hipertansiyon veya kardiyovasküler, serebrovasküler veya periferik vasküler hastalıklar varsa Hb' deki haftalık artış ve hedeflenen Hb düzeyi, her hastada klinik tabloya bakılarak ayrı ayrı belirlenmelidir.

Hastalar, anemi semptomlarının yeterli kontrolünü sağlamak amacıyla EPOPLUS'ın en düşük dozunun kullanıldığından emin olmak için yakından izlenmelidir.

Tedaviye yeterli yanıt alınmıyor ya da tedaviden gecikmiş yanıt alınıyorsa, depo demir durumu ya da diğer olası anemi nedenleri araştırılmalıdır.

Kronik Böbrek Yetmezliği Hastaları

EPOPLUS tedavisi iki basamaklıdır:

1. Düzeltme fazı

Haftada 3 kere 50-100 IU/kg (yetişkinlerde)

Haftada 3 kere 50 IU/kg (diyalize giren pediatrik hastalarda)

İntravenöz ya da subkutan yoldan uygulanabilir fakat hemodiyaliz hastalarında intravenöz erişim uygun olduğundan intravenöz yol tercih edilmelidir. Periton diyalizi ve prediyaliz hastalarına subkutan yolla uygulama yapılabilir.

Doz ayarlaması: Zorunlu değilse ayda birden fazla doz ayarlaması yapılmamalıdır.

Doz azaltılması: Hemoglobin değeri 2 haftada 1 g/dl'den fazla artarsa doz azaltılmalıdır.

Doz artırımı: 4 haftalık tedavi sonrası hemoglobin değeri 1g/dl artış göstermezse doz arttırılmalıdır.

2. İdame fazı

Transfüzyon gerekliliğini azaltmak için her hasta için doz bireyselleştirilmelidir.

Tedavinin kesilmesi: Hemoglobin değeri ayda > 2 g/dl'den fazla artış gösterirse ya da 12 g/dl'nin üzerine çıkarsa tedavi kesilmelidir.

Uygulama şekli

EPOPLUS tedavisine yukarıda belirtilen endikasyonlarda deneyimli doktorlar tarafından başlanmalıdır. Bazı olgularda aşırı duyarlılık reaksiyonları gözleendiğinden, ilk dozun tıbbi gözetim altında uygulanması önerilir.

EPOPLUS subkutan veya intravenöz yolla uygulanabilir.

Parenteral yoldan verilen herhangi bir ilaç için olduğu gibi, enjeksiyon çözeltisi uygulama öncesinde partikül ve renk değişimi açısından incelenmelidir. Çalkalanmamalıdır; çalkalama glikoproteini denatüre edebilir ve onu etkisizleştirebilir.

Seyreltilmemeli veya başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

İntravenöz uygulama durumunda çözelti yaklaşık olarak 2 dakikadan uzun sürede enjekte edilmelidir (hemodiyaliz hastalarında, diyaliz sonunda arteriyovenöz fistül yoluyla).

Subkutan uygulama yolu tercih edildiğinde enjeksiyon bölgesi başına uygulanacak maksimum hacim, 1 mL olmalıdır. Daha büyük hacim gerekli olduğunda, birden fazla enjeksiyon bölgesi kullanılmalıdır. Enjeksiyonlar, ekstremitelere veya ön karın duvarına yapılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

(Bkz. Bölüm 4.4)

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda EPOPLUS'ın güvenliği belirlenmemiştir. Azalmış metabolizmaya bağlı olarak karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda EPOPLUS ile eritropoez artmış olabilir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarla yapılan klinik çalışmalar genel olarak hastanın yaşı ne kadar küçükse o kadar yüksek EPOPLUS dozu gerektiğini göstermiştir. Bununla beraber, bireysel yanıt önceden tahmin edilemeyeceğinden önerilen doz programı izlenmelidir.

Kronik böbrek hastalığına bağlı gelişen anemili çocuklar ve adolesanlarda klinik çalışmalar gerçekleştirilmiştir.

İki yaşın altındaki bebeklerde kronik böbrek hastalığına bağlı gelişen anemi belirtilerinde EPOPLUS kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Sadece yaşlılar üzerinde gerçekleştirilmiş bir çalışma yoktur. Fakat yaşlı hastaların büyük oranda dahil olduğu klinik çalışmalar mevcuttur. Yaşlı popülasyonu için özel bir doz ayarı gereksinimi tanımlanmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

- İnsan serum albumini dahil, eritropoietin'e ve/veya preparatın herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Kontrol altına alınmamış hipertansiyonu olan hastalarda,
- Herhangi bir nedenle yeterli antitrombotik profilaksi uygulanamayan hastalarda,
- Herhangi bir eritropoietin preparatının tedavisine bağlı saf kırmızı hücre aplazisi (SKHA) olanlarda, kontrendikedir.
- Kanser ve kansere bağlı anemilerde ve kanser kemoterapisine bağlı anemilerde ESA (Eritropoezis Stimüle Edici Ajanlar)'nın kullanılmasının morbitide ve mortaliteyi arttırdığı gözlenmiştir. Bu nedenle; kanser, kansere bağlı ve kanser kemoterapisine bağlı anemilerde ESA (epoetin alfa, epoetin beta, darbepoetin alfa ve benzeri ajanlar) kontrendikedir.
- Majör elektif ortopedik cerrahi planlanan ve bir otolog kan bağıışı öncesi programa katılmayan hastalarda, epoetin alfa 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.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

Kronik böbrek hastalarında eritropoezis-stimüle edici 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.

Tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi EPOPLUS için de potansiyel immunojenite riski söz konusudur.

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 gözlemlenmiştir.

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

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

Virüs güvenliği

EPOPLUS yardımcı madde olarak insan albümini içermektedir.

İnsan albümini insan plazmasından elde edilmektedir. İnsan plazmasından elde edilen ilaçlar, virüsler ve teorik olarak Varyant Creutzfeldt-Jacob (v-CJD) gibi, çeşitli hastalıklara yol açabilen enfeksiyon yapıcı ajanlar içerebilirler. EPOPLUS’da Varyant Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski teorik olarak minimumken, klasik Creutzfeldt-Jacob hastalığının bulaşma riski hiçbir kanıtla desteklenmez. Alınan önlemlere rağmen, bu tür ürünler halen potansiyel olarak hastalık bulaştırabilir.

Bu tip ürünlerin enfeksiyon yapıcı ajanları bulaştırma riski, plazma verenlerin belirli virüslere önceden maruz kalıp kalmadığının izlenmesi, belirli virüs enfeksiyonlarının halihazırda varlığının test edilmesi ve belirli virüslerin yok edilmesi ve/veya inaktivasyonu ile azaltılmıştır. Bütün bu önlemlere rağmen, bu ürünler hala potansiyel olarak hastalık bulaştırabilirler. Ayrıca, henüz bilinmeyen enfeksiyon yapıcı ajanların bu ürünlerin içerisinde bulunma ihtimali mevcuttur.

HIV, HBV, HCV gibi zarflı virüsler ve HAV gibi zarflı olmayan virüsler için etkili önlemlerin alınmasına dikkat edilmelidir. Parvovirüs B19 gibi zarflı olmayan virüslere karşı alınan tedbirler sınırlı sayıda olabilir. Parvovirüs B19 enfeksiyonu, gebelikte (fetal enfeksiyon) ve immün yetmezlik ya da kırmızı kan hücre üretiminde artış olan hastalarda tehlikeli olabilir (hemolitik anemi gibi).

Doktor, bu ilacı hastaya reçete etmeden veya uygulamadan önce hastası ile risk ve yararlarını tartışmalıdır.

Ayrıca;

EPOPLUS kullanılması gerekiyorsa hekim tarafından, hastalık yapıcı etkenlerin bulaşmasını önlemek için uygun asıların (Hepatit A, Hepatit B vb.) yaptırılması önerilebilir.

Hastalar açısından EPOPLUS her uygulandığında, hastayla ürünün seri numarası arasındaki bağlantının korunabilmesi için, ürünün adı ve seri numarası kaydedilmelidir.

Genel

EPOPLUS tedavisine başlamadan önce kan basıncı yeterli bir şekilde kontrol edilmelidir.

EPOPLUS, tedavi edilmeyen, yetersiz bir şekilde tedavi edilen veya zayıf bir şekilde kontrol edilebilen hipertansiyon varlığında dikkatli kullanılmalıdır. EPOPLUS tedavisi sırasında antihipertansif tedaviye başlamak veya bu tedaviyi artırmak gerekli olabilir. Kan basıncı kontrol edilemiyorsa, EPOPLUS’ la tedavi 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.

Kanser hastalarında kanser ve kanser kemoterapisine bağılı olup kan kaybı, demir, folik asit ve vitamin B12 eksikliği ve hemoliz gibi bir başka sebebe bağılı olmadığı anlaşılan ve ilerlemekte olup semptomatik olan bir anemi durumunda hemoglobin seviyesi 10 g/dL'nin altına inmesi halinde hastanın klinik durumu (transfüzyona refrakter Hb düşüklüğü, transfüzyon komplikasyonları, kronik dirençli anemi, patolojik demir birikimi, hemokromatozis) dikkate alınarak, ilgili onkoloji veya hematoloji uzman hekimi tarafından endikasyon konularak eritropoietin preparatları reçete edilebilir.

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 arteriyal 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 yararları 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.

Epoetin alfa ile tedavi sırasında trombosit sayısında normal sınırlar içinde doza bağılı 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.

EPOPLUS, transformasyon sürecinde bulunan çok sayıda blastın eşlik ettiği refrakter anemide, epilepsi, trombositoz ve kronik böbrek yetmezliğinde dikkatle kullanılmalıdır. Ancak folik asit ve B12 vitamini eksikliği bulunan hastalarda EPOPLUS'ın etkinliği azaldığından bu uyarı göz ardı edilmelidir.

EPOPLUS'a optimum yanıtı sağlayabilmek amacıyla, demir depolarında yeterince demir bulunması temin edilmeli, tedaviye başlamadan önce folik asit ve B12 vitamini eksiklikleri giderilmelidir.

Hemoglobin düzeyindeki paradoksikal düşüş ve düşük retikülosit sayısı ile ilgili olarak şiddetli anemi gelişmesi durumunda, epoetin tedavisi hemen kesilmeli ve anti-eritropoietin antikoru testi yapılmalıdır. İnterferon ve ribavirin ile tedavi edilen hepatit C hastalarında, eş zamanlı olarak epoetinler kullanıldığında vakalar rapor edilmiştir. Hepatit C ile ilişkili anemi tedavisinde epoetinlerin kullanımı bulunmamaktadır.

Kronik böbrek yetmezliği ve klinik yönden belirgin iskemik kalp hastalığı veya konjestif kalp yetmezliği bulunan hastalarda, idame hemoglobin konsantrasyonu hedef hemoglobin konsantrasyonunun üst sınırını geçmemelidir.

Eritopoezis ile stimüle edici ajanların (ESA'lar) izlenebilirliğini geliştirmek için, uygulanan ESA'nın ticari ismi ve seri numarası açık olarak hasta dosyasına kaydedilmelidir. Hastalar bir ESA'dan diğerine sadece uygun bir 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.

Kronik Böbrek Yetmezliği Hastaları

Kronik böbrek hastalarında ESA (eritropoez stimüle edici ajan) tedavisine hemoglobin düzeyi 10g/dl'nin altında olduğu zaman başlanması düşünülmelidir. Doz bireyselleştirilmeli ve kırmızı kan hücreleri, transfüzyon 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.

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 (1.24 mmol/L) aşmamalıdır.

EPOPLUS kullanan kronik böbrek yetmezliği hastalarında hemoglobin düzeyleri stabil bir düzeye ulaşılan kadar düzenli olarak ölçülmeli ve ölçümler daha sonra periyodik olarak sürdürülmelidir. EPOPLUS tedavisi süresince hemoglobindeki artışın bir sonucu olarak, hemodiyaliz sırasında heparin dozunun sık sık artırılması gerekir.

Kronik böbrek yetmezliği olan, kan basıncı normal veya düşük, bağımsız hastalarda ensefalopatiye benzer semptomlar (baş ağrıları, konfüzyon hali, duyusal-motor bozukluklar-konuşma ve yürüme bozukluğu gibi- ve tonoklonik nöbetler) ile hipertansif kriz de görülebilir. Bu durum doktor ve yoğun bakım ünitesinin acil müdahalesini gerektirir.

Böbrek yetmezliğinin progresyon hızında artış ihtimali göz ardı edilemeyeceğinden, diyalize girmemiş nefrosklerotik hastalarda EPOPLUS tedavisi bireysel olarak belirlenmelidir.

Kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili anemi nedeni ile diyalize giren hastalarda tümör gelişimine rastlanmamıştır.

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.

Seyrek olarak, epoetin alfa ile tedavi edilen hastalarda, porfirinin ilk defa ortaya çıkışı ya da şiddetlendiği görülmüştür. Epoetin alfa, porfirisisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Saf Kırmızı Hücre Aplazisi (SKHA)

Antikorların aracılık ettiği saf kırmızı hücre aplazisi (eritroblastopeni), eritropoietinlerle tedavi ile ilişkili olarak bildirilmiştir. Antikorların aracılık ettiği SKHA vakaları, özellikle subkutan uygulama yolu ile ilişkili olduğundan, EPOPLUS'ın intravenöz yolla verilmesi tercih edilmelidir. İntravenöz erişimin uygun olmadığı hastalarda EPOPLUS'ı subkutan yolla uygulamadan önce SKHA riski dikkate alınmalıdır. Saf kırmızı hücre aplazisi olan hastaların çoğunda, eritropoietinlere karşı antikor bildirilmiştir. Ani etki eksikliği gelişen hastalarda cevapsızlığın tipik nedenleri (örneğin; kronik kan kaybı, kemik iliği fibrozisi, böbrek yetmezliği tedavisine bağlı şiddetli alüminyum yüklenmesi, folik asit ve vitamin B12 eksiklikleri ve hemoliz) araştırılmalıdır. SKHA teşhis edilirse, EPOPLUS tedavisi derhal kesilmeli ve eritropoietin antikorları için tahlil göz önünde tutulmalıdır. Eritropoietine karşı antikor tespit edilirse, anti-eritropoietin antikorları, diğer eritropoietinlerle çapraz reaksiyona

girdikleri için hastalara başka bir eritropoietin verilmemelidir. Saf kırmızı hücre aplazisinin diğer nedenleri araştırılmalı ve uygun tedaviye başlanmalıdır.

Çapraz reaksiyon riski nedeniyle başka bir ESA tedavisi başlatılmamalıdır.

EPOPLUS her flakonunda 1 mmol (23 mg)'den daha az sodyum içermektedir; yani esasında "sodyum içermez". Bu nedenle sodyuma bağlı herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

EPOPLUS siklosporin ile birlikte kullanıldığında, siklosporinin kan konsantrasyonu izlenmelidir. HCT düzeyinde artış görülürse, kırmızı kan hücreleri ile bileşik olduğu için siklosporinin dozunun değiştirilmesi gerekebilir.

Tedavide EPOPLUS ile birlikte bir hematopoietik kullanılırsa EPOPLUS'ın etkililiği artabilir.

Eritropoiezisi azaltan ilaçlar epoetin alfaya verilen cevabı azaltabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece erişkinler üzerinde gerçekleştirilmiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda gebelik sonucu böbrek fonksiyonlarında azalma ve kan basıncında artma eğilimi görüleceğinden, EPOPLUS kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır. Doğum kontrolünde kullanılan oral kontraseptif ilaçların hipertansiyona eğilimi arttırması nedeniyle, bu gibi hastalarda EPOPLUS kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

EPOPLUS'ın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonel/fetal gelişim ve/veya doğum ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

EPOPLUS gebelik sırasında ancak potansiyel yarar fetus için potansiyel riske ağır bastığında kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Eritropoietin'in anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirmenin ya da EPOPLUS tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve EPOPLUS tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Kadın ve erkeklerde fertilite üzerine veri mevcut değildir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

EPOPLUS tedavisinin başlangıç fazı sırasında hipertansiyon riskinin artışı nedeniyle, böbrek yetmezliği olan hastalar, EPOPLUS'ın optimum idame dozu belirleninceye kadar araç ve makine kullanma gibi potansiyel olarak tehlikeli aktiviteleri gerçekleştirirken dikkatli olmalıdır.

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

Epoetin alfanın genel güvenlilik 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 $\geq 1\%$ '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).

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık					
	Çok yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Seyrek	Çok seyrek	Bilinmiyor
Kan ve lenf sistemi hastalıkları				Eritropoietin antikorlarının aracılık ettiği saf kırmızı hücre aplazisi ³ , trombositemi		
Bağışıklık sistemi hastalıkları			Hipersensitivite ³	Anafilaktik reaksiyon ³		
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Hiperkalemi ¹			
Sinir sistemi hastalıkları		Baş ağrısı	Konvülsiyon			
Vasküler hastalıkları		Hipertansiyon venöz ve arteriyel trombozlar ²				Hipertansif kriz ³
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		Öksürük	Solunum yollarında konjesyon			
Gastrointestinal hastalıkları	Diyare, bulantı, kusma					
Deri ve derialtı doku hastalıkları		Döküntü	Ürtiker ³			Anjiyonörotik ödem ³ ,
Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları		Artralji, kemik ağrısı, miyalji, ekstremitelerde ağrı				
Konjenital ve kalıtsal / genetik hastalıkları				Porfiri ³		

Sistem Organ Sınıfı	Sıklık					
	Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları	Pireksi	Titreme, grip-benzeri hastalık, enjeksiyon yerinde reaksiyon, periferik ödem			
Araştırmalar				Anti-eritropoetin antikor pozitifliği		

1- Prediyaliz hastalarında sık

2- Arteriyel 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 [dializ donanımı dahil] ve arteriyovenöz şant anevrizmalarında trombozu) içerir.

3-Bölüm 4.4'te ele alınmıştır.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

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

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 epoetin alfa ile aylar-yıllar süren tedaviden sonra çok seyrek olarak bildirilmiştir (hasta yılı başına < 1/10.000 vaka) (bkz. Bölüm 4.4).

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)

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 alta yatan hastalığa atfedilemeyen advers reaksiyonlar bildirilmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli advers reaksiyonların 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 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

EPOPLUS'ın terapötik sınırları çok geniştir. Çok yüksek serum düzeylerinde bile hiçbir zehirlenme semptomu saptanmamıştır.

EPOPLUS'a verilen cevap uygulanan doza göre bireyden bireye değişiklik göstermektedir.

EPOPLUS ile doz aşımı, hipertansiyon ve polisitemiye neden olabilir. Polisitemi olması durumunda (aşırı yüksek hemoglobin seviyesi) flebotomi yapılabilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

Eritropoietin'in biyolojik etkinliği, çeşitli hayvan modellerinde (normal ve üremik sıçanlar, polisitemik fareler ve köpekler) intravenöz ve subkutan uygulama sonrasında *in vivo* olarak gösterilmiştir. Eritropoietin uygulamasının ardından eritrosit sayısı, Hb değerleri ve retikülosit (genç eritrosit) sayımları ile ⁵⁹Fe-inkorporasyon hızı artar.

In vitro (fare dalak hücre kültüründe) olarak, eritropoietin ile inkübasyon sonrasında eritroid çekirdekli dalak hücrelerinde ³H-timidin-inkorporasyon artışı bulunmuştur. İnsan kemik iliği hücre kültürü araştırmaları eritropoietin'in eritrosit oluşumunu stimüle ettiğini ve lökosit oluşumunu etkilemediğini göstermiştir. Eritropoietin'in kemik iliği ya da insan deri hücreleri üzerine sitotoksik etki yaptığı tespit edilmemiştir.

Tek doz eritropoietin uygulamasının ardından farelerin davranış ya da lokomotor aktivitelerinde ve köpeklerin solunum ya da dolaşım fonksiyonlarında herhangi bir etki gözlenmemiştir.

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Diğer antianemik preparatlar, hematopoetik ilaçlar
ATC kodu: B03XA01

EPOPLUS, biyobenzer bir ilaçtır. Eritropoietin, eritroid progenitörlerinden eritrosit yapılmasını uyaran bir glikoprotein olup, mitozu uyaran bir faktör ve farklılaşma hormonu olarak görev yapar. Anemik hastaların idrarından izole edilen eritropoietinin aminoasit ve karbonhidrat içeriği ile epoetin betaniniki aynıdır.

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, büyüme faktörü olarak, eritroid progenitörlerinden eritrosit yapılmasını uyararak bir glikoproteindir. Mitozu uyararak bir faktör ve farklılaşma hormonu olarak görev yapar.

EPOPLUS diyalize giren ve düzenli diyalize ihtiyacı olmayan KBY'li anemik hastalarda eritropoezi stimüle eder. Haftada üç defa EPOPLUS uygulamasına cevabın ilk kanıtı 10 gün içerisinde retikülosit sayısındaki artış ile genellikle 2-6 hafta içerisinde, onu izleyen kırmızı kan hücreleri sayımı, hemoglobin ve hematokrit değerlerindeki artıştır. Eritropoietin için gereken sürenin uzunluğundan dolayı –eritroid kök hücrelerinin olgunlaşması ve sirkülasyona katılması için birkaç gün- genellikle 2 haftadan daha kısa sürede hematokrit değerlerinde klinik olarak anlamlı bir artış gözlenmemekte olup, bazı hastalarda da 6 haftaya kadar süre gerekebilmektedir. Hematokrit, önerilen hedef aralığına (% 30-36) geldiği zaman, bu seviye demir eksikliği ve eşzamanlı hastalık bulunmaması durumunda EPOPLUS tedavisi ile idame ettirilebilir.

Hematokrit artışının oranı hastalar arasında değişiklik gösterir ve yaklaşık olarak haftada üç defa 50-300 ünite/kg terapötik aralık içerisindeki EPOPLUS dozuna bağlıdır. Cevabın hızı ve derecesini etkileyen diğer faktörler, demir depolarının elverişliliği, başlangıç hematokrit değerleri ve eşzamanlı tıbbi problemlerin varlığı olarak sıralanabilir.

5. 2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler:

Emilim:

Deri altı enjeksiyonu takiben serum seviyesi i.v. enjeksiyondan sonra ulaşılan seviyeden çok daha düşüktür; seviye yavaş yükselir ve dozdan 12 ve 18 saat sonrası arasında zirveye ulaşır. Zirve i.v yol kullanıldığında ulaşılandan daima epeyce düşüktür (yaklaşık 1/20'si kadar). Birikme olmayıp, ilk enjeksiyondan ve son enjeksiyondan 24 saat sonra tayin edilmiş olan seviye aynı kalır. Subkutan yolla enjekte edilen epoetin biyoyararlılığı, intravenöz yapılandan yaklaşık % 20 daha düşüktür.

Dağılım:

Sağlıklı bireyler ve üremik hastalarla yapılan farmakokinetik araştırmalar, dağılım volümünün, plazma volümünün 1-2 katına eşit olduğunu göstermiştir.

Biyotransformasyon:

Protein metabolizması genel olarak anlaşıldığından (ör. daha küçük peptitlere ve amino asitlere enzimatik olarak degradasyon), sitokrom P450'nin katıldığı bir biyotransformasyon beklenmemektedir.

Eliminasyon:

Çok dozlu intravenöz uygulamadan sonra epoetin alfa ölçümleri, yarılanma ömrünün normal gönüllülerde yaklaşık olarak 4 saat, böbrek yetmezliği hastalarında ise biraz daha uzamış bir şekilde yaklaşık 5 saat olduğunu ortaya koymuştur. Çocuklarda yarılanma ömrünün yaklaşık 6 saat olduğu bildirilmiştir. Subkutan yolla yarılanma ömrü değerlendirmesi zor olup, 24 saat civarında tahmin edilmektedir.

Doğrusal/ doğrusal olmayan durum:

1800 IU/kg'a kadar tek doz kullanımı için, retikülosit eğri altındaki alan (EAA) ve epoetin maruz kalımı arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet:

Kadınlarda kullanımı esnasında Bölüm 4.6. Gebelik ve laktasyon bölümündeki uyarıların göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Böbrek yetmezliği:

EPOPLUS kronik böbrek hastalarında görülen semptomatik aneminin tedavisinde kullanıldığından, kısa ürün bilgilerinin tamamı bu hasta grubuna yönelik bilgiler içermektedir. Bu sebeple, bu bölümde böbrek yetmezliği olan hastalar için ayrıca özel bilgi verilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda metabolizma yavaşlamış olduğu için dikkatli kullanılması gerektiği bildirilmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda yaklaşık 6 saatlik bir yarılanma ömrü bildirilmiştir. Çocuklarda dozun ayarlanması gerekmektedir (Bkz. Bölüm 4.2).

Geriyatrik popülasyon:

EPOPLUS'ın geriyatrik hastalardaki güvenlik ve etkililiği incelenmemiştir. Geriyatrik hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Epoetin alfanın yarı ömrü, erişkin ve yaşlı hastalarda benzerdir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Karsinojenisite

Farelerdeki homolog eritropoietin ile yapılan bir karsinojenisite çalışmasında proliferatif ya da tümörojenik potansiyele ilişkin işaretler gözlenmiştir.

Diğer

Klasik güvenilirlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayanan klinik öncesi veriler, insanlar için özel bir tehlike yaratmadığını ortaya koymuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

İnsan albümini

Sodyum sitrat

Sodyum klorür

Sitrik asit

Polisorbat 20

Enjeksiyonluk su

6.2 Geçimsizlikler

Yeterli çalışma olmadığı için, geçimsizliği veya aktivite kaybını önlemek için diğer ilaçlar veya infüzyon çözeltileri ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C - 8°C arasında buzdolabında saklayınız.

İlacı dondurmuyunuz, şiddetle çalkalamayınız ve ışıktan koruyunuz.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

EPOPLUS, 13 mm ağızlı, cam yüzeyi ve kütlesi nötr renksiz ve saydam camdan gri bromobütül 13 mm tıplar ve mavi 13 mm alüminyum ve plastik geçme kapaklar ile kapatılmış hidrolitik sınıf I flakonlar içerisinde 1 ml'lik enjeksiyonluk çözelti içerir.

Bir kutuda 5, 6 veya 10 flakon bulunmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Enjeksiyon yapılmadan önce herhangi bir enjekte edilebilir üründe olduğu gibi çözeltide partikül olup olmadığı ve renk değişimi olup olmadığı kontrol edilmelidir. İntravenöz infüzyonla veya diğer ilaçlarla karıştırarak uygulanmamalıdır.

Son kullanma tarihi geçmiş veya kullanılmayan ilaçları çöpe atmayınız! Çevre ve Şehircilik Bakanlığınca belirlenen toplama sistemine veriniz.

7. RUHSAT SAHİBİ

HASBIOTECH İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Hacılar Yolu 8.km 38210 Hacılar / Kayseri

Tel: (0 352) 442 46 40 Faks: (0 352) 442 16 44

8. RUHSAT NUMARASI

136/22

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 12/06/2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ