

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 gerekmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EPOPLUS 4000 IU/ml S.C./I.V. enjeksiyon için çözelti içeren flakon
Steril, apirojen

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Epoetin alfa (Rekombinant insan eritropoietini*)..... 4000 IU/ml

* Rekombinant DNA teknolojisi ile Çin Hamster Over (CHO) hücrelerinde üretilir.

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 $< 5\%$ altında olan hastalarda Eritropoezis Stimüle Edici Ajanların (ESA) kullanılması endikedir.

- EPOPLUS ve diğer ESA'ların kullanımında hedef hemoglobin (Hb) düzeyi 11 g/dL'dir. Hedef hemoglobin Hb>11 g/dL üzerine çıkarılmamalıdır. ESA'lar Hb=11 g/dL olunca kesilmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında, tedavinin amacı hemoglobin seviyesini 11 g/dL'ye yükseltmektir. Hemoglobin seviyesi 11 g/dL'nin üzerine çıkarılmamalıdır. Eğer hemoglobin seviyesi 4 haftada 2 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.

EPOPLUS tedavisi iki basamaklıdır:

1. Düzeltme fazı

-Subkutan uygulama

Başlangıç dozu haftada 3x20 IU/kg'dır (vücut ağırlığı). Hb artışı yetersiz olduğunda (hastada <0.25 g/dL). doz haftada 3x20 IU/kg olacak şekilde dört haftada bir arttırılabilir. Haftalık doz, günlük dozlara bölünebilir.

-İntravenöz uygulama

Başlangıç dozu haftada 3x40 IU/kg'dır. Doz dört haftadan sonra 80 IU/kg'ye çıkarılabilir (haftada üç kere) ve daha fazla artışa gerek duyuluyorsa, bu artış her ay, haftada üç kez 20 IU/kg düzeyinde olmalıdır.

Her iki uygulama yolunda da maksimum doz haftada 720 IU/kg'yi aşmamalıdır.

2. İdame fazı

Hb'yi 11 g/dL düzeyinde tutmak için ilk olarak doz, önceden uygulanan dozun yarısına indirilir. Daha sonra, doz iki veya dört hafta arayla her hastada ayrı belirlenir (idame dozu). Subkutan uygulama vakalarında, haftalık doz 3-7 tek doza bölünebilir.

EPOPLUS tedavisi normal koşullarda uzun süreli bir tedavidir. Ancak gerektiğinde herhangi bir zamanda ara verilebilir.

Myelodisplastik sendromda (MDS) semptomatik anemi tedavisi:

Çözelti subkutan yolla uygulanmalıdır ve haftalık doz 3-7 tek doza bölünebilir. Tavsiye edilen başlangıç dozu haftada 30.000 IU'dur. (Ortalama vücut ağırlığındaki bir hasta baz alındığında, yaklaşık olarak haftada 450 IU/kg vücut ağırlığına karşılık gelir).

- 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 eritropoietin düzeyi 500 MU/mL ve kemik iliğinde blast sayısı < % 5 altında olan hastalarda EPOPLUS'ın kullanılması endikedir.

Eğer dört haftadan sonra hastanın hemoglobin değerleri en az 1 g/dL (0.62 mmol/L) yükselirse aynı doz ile devam edilmelidir. Eğer hemoglobin değeri en az 1 g/dL yükselmezse haftalık dozun iki katına çıkarılması düşünülmelidir.

Myelodisplastik sendromu olan hastaların tedavisinin 8. Haftasında hemoglobin en az 1 g/dL (0.62 mmol/L) artmazsa daha ileri tedavinin yarar sağlaması olası değildir ve tedavi kesilmelidir. Maksimum doz haftada 60.000 IU'yi aşmamalıdır.

Her bir hasta için terapötik hedefe ulaşıldığında, hemoglobin bu seviyede tutmak için doz % 25-50 azaltılmalıdır. Eğer gerekirse, hemoglobin seviyelerinin 11 g/dL'yi aşmamasını sağlamak için daha fazla doz azaltımı uygulanabilir.

Hemoglobin artışı, 4 haftada 2 g/dL (1.3 mmol/L)'den fazla ise doz % 25-50 azaltılmalıdır.

Uygulama şekli

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

EPOPLUS subkutan veya intravenöz yolla uygulanabilir. İntravenöz uygulama durumunda çözelti yaklaşık olarak 2 dakikadan uzun sürede enjekte edilmelidir (hemodiyaliz hastalarında, diyaliz sonunda arteriyovenöz fistül yoluyla).

Pre-diyaliz hastalarda, periferik venlerin delinmemesi için her zaman subkutan uygulama tercih edilmelidir. 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. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

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.

Geriatrik 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 (PRCA) 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.

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 hastaları ile yapılan kontrollü araştırmalarda, eritropoezis-stimüle edici ajanlar hedef hemoglobin seviyesi 11g/dL'nin üzerinde uygulandığında hastalarda ölüm, ciddi kardiyovasküler reaksiyonlar ve inme riskinde artış görülmüştür.

Kırmızı kan hücreleri transfüzyonu ihtiyacını azaltmak için yeterli olan en düşük doz kullanılmalıdır.

Kronik böbrek hastalarında ESA tedavisine, hemoglobinin düzeyi 10g/dL'nin altında olduğu zaman başlanmalıdır.

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. Kan basıncı kontrol edilemiyorsa, EPOPLUS' la tedavi kesilmelidir.

EPOPLUS nöbet hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Kanser hastalarında kanser ve kanser kemoterapisine bağlı olup kan kaybı, demir, folik asit ve vitamin B12 eksikliği ve hemoliz gibi bir başka sebebe bağlı 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.

Trombotik/kardiyovasküler olaylarla ilişkili durumları olan hastalar, yakından takip edilmeli ve ilaç dikkatle kullanılmalıdır.

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 antikör 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.

EPOPLUS insan serum albümini içerir. Etkili donör taraması ve ürün üretim metodlarının temelinde, viral hastalıkların bulaşması için son derecede düşük bir risk taşır.

Kronik Böbrek Yetmezliği Hastaları

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, duyuusal-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.

Saf Kırmızı Hücre Aplazisi (PRCA)

Antikorların aracılık ettiği saf kırmızı hücre aplazisi (eritroblastopeni), eritropoietinlerle tedavi ile ilişkili olarak bildirilmiştir. Antikorların aracılık ettiği PRCA 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 PRCA 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. PRCA 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.

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

EPOPLUS yardımcı madde olarak insan serum albümini içerir ve bu nedenle çok az da olsa viral hastalıkları bulaştırma riski taşır. Creutzfeldt-Jacob isimindeki hastalığın taşınma riskinin teorik olarak çok az olduğu düşünülmektedir.

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 hematopoitik kullanılırsa EPOPLUS'ın etkililiği artabilir.

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 kullanım sırasında dikkatli olunmalıdır. Doğum kontrolünde kullanılan oral kontraseptif ilaçların hipertansiyona eğilimi arttırması nedeniyle, bu gibi hastalarda EPOPLUS kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

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

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir.

Eritropoietin'in gebelikte kullanımı konusunda yapılmış yeterli sayıda kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Gebelik ve doğum sırasında EPOPLUS maruziyeti ile ilgili tüm güvenilirlik verileri, pazarlama sonrası deneyim ile edinilmiştir. Gebelik ve doğumla ilgili zararlı etkileri olduğuna dair bir kanıt gözlenmemişse de, EPOPLUS kullanımındaki yararlılık, fetusa karşı potansiyel riskten fazla ise 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)

Özel kullanım uyarısı bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

4.8. İstenmeyen etkiler

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki veriler ile tahmin edilemiyor) olarak sınıflandırılır.

Klinik çalışmalar

1725 hastayı kapsayan klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar baz alınarak, eritropoietin verilen hastaların yaklaşık % 8'inde advers ilaç reaksiyonları beklenmektedir.

- Kronik böbrek yetmezliği olan anemik hastalar

Eritropoietin tedavisinin özellikle erken evrelerinde karşılaşılan çok yaygın advers etkiler; ensefalopatiye benzer semptomlar (baş ağrıları, konfüzyon hali, duyuusal-motor bozukluklar-

konuşma ve yürüme bozukluğu gibi- ve tonoklonik nöbetler) ile beraber ya da ayrı hipertansif krizleri ve hipertansiyonu kapsayan hipertansif olaylardır. Bu kan basıncı yükselmeleri normal kan basıncı olan hastalarda oluşabilir veya mevcut hipertansiyonun ağırlaşması şeklindedir (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Özellikle hipotansiyona eğilimi olan ve arteriyovenöz fistülünde komplikasyon oluşan hastalarda (örneğin; stenoz, anevrizma) şant trombozu meydana gelebilir. (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Pek çok olayda, serum ferritin değerlerinde düşüş ve eş zamanlı olarak Hb' de artış gözlenmiştir. Buna ek olarak, izole olgularda, serum potasyum ve fosfat seviyelerinde kısa süreli artış gözlenmiştir.

Klinik çalışmalarda oluşan advers ilaç reaksiyonu insidansları aşağıda özetlenmiştir.

Aşağıdaki advers olay sıklıkları eritropoietin alan hastalar ve kontrol grubu arasında advers ilaç reaksiyonu sıklığının farklılığını göstermektedir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Şant trombozu

Çok seyrek: Trombositoz

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon

Yaygın olmayan: Hipertansif kriz

- Bütün endikasyonlar

Seyrek olarak; döküntü, kaşıntı, ürtiker veya enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar gibi deri reaksiyonları görülebilir. Çok seyrek olgularda aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Ancak kontrollü klinik çalışmalarda aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansı artmamıştır.

Çok seyrek olgularda, özellikle tedavinin başlangıcında, ateş, titreme, baş ağrısı, kol ve bacaklarda ağrı, kırıklık ve/veya kemik ağrısı gibi grip benzeri semptomlar rapor edilmiştir. Bu reaksiyonlar normalde hafif veya orta şiddettedir ve birkaç saat veya gün içinde geçer.

Pazarlama sonrası deneyim

Aşağıdaki advers olay sıklıkları eritropoietin alan hastalar ve kontrol gurubu arasında advers ilaç reaksiyonu sıklığının farklılığını göstermektedir.

- Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) hastaları

Bugüne kadar analiz edilen çalışmalar, uygulama yolu ne olursa olsun, eritropoietin'in genellikle iyi tolere edildiğini belirtmektedir. Bildirilen advers olaylar KBY'nin sık görülen sekelleri olup, eritropoietin tedavisine atfedilebilecek bir durum değildir.

300'ün üzerinde KBY'li hasta içeren çift kör, plasebo-kontrollü çalışmalarda, kör faz süresince, eritropoietin ile tedavi edilmiş hastaların % 5'inden fazlası tarafından bildirilen advers olaylar:

Advers olay	Eritropoietin ile tedavi edilen hastalar (N=200)	Plasebo ile tedavi edilen hastalar (N=135)
Hipertansiyon	% 24.0	% 18.5
Baş ağrısı	% 16.0	% 11.9
Artralji	% 11.0	% 5.9
Bulantı	% 10.5	% 8.9
Ödem	% 9.0	% 10.4
Yorgunluk	% 9.0	% 14.1
Diyare	% 8.5	% 5.9
Kusma	% 8.0	% 5.2
Göğüs ağrısı	% 7.0	% 8.8
Cilt reaksiyonu (Uygulama bölgesi)	% 7.0	% 11.9
Asteni	% 7.0	% 11.9
Baş dönmesi	% 7.0	% 12.6
Erişimde pıhtılaşma	% 6.8	% 2.3

Çift kör, plasebo kontrollü çalışmalarda tedavi edilen KBY'li hastalarda görülen önemli advers olaylar, çalışmaların kör fazları süresince aşağıda belirtilen hasta yüzdelerinde oluşmuştur:

Advers olay	Eritropoietin ile tedavi edilen hastalar (N=200)	Plasebo ile tedavi edilen hastalar (N=135)
Nöbet	% 1.1	% 1.1
Serebrovasküler olay/ Transient iskemik atak (CVA/TIA)	% 0.4	% 0.6
Miyokardiyal enfarktüs (MI)	% 0.4	
Ölüm	% 0	% 1.7

Diyaliz hastaları ile yapılan çalışmalarda (567'den fazla hasta), en sık bildirilen advers olayların insidansı (hasta-yıl başına olay sayısı) şu şekildedir:

Hipertansiyon (% 0.75), baş ağrısı (% 0.4), taşikardi (% 0.31), bulantı / kusma (% 0.26), vasküler erişimde pıhtılaşma (% 0.25), nefes darlığı (% 0.14), hiperkalemi (% 0.11) ve diyare (% 0.11). Bildirilen diğer olaylar, yılda hasta başına % 0.10' dan daha az bir oranda gerçekleşmiştir.

Eritropoietin'in uygulanmasından sonraki birkaç saat içinde meydana geldiği bildirilmiş olaylar nadir, hafif ve geçici olup, diyaliz hastalarında enjeksiyon yeri batmasını içeren ve artralji ve miyalji gibi grip benzeri belirtileri içerir.

Eritropoietin kırmızı kan hücrelerinin üretimini stimüle eden bir büyüme faktörüdür.

Eritropoietin'in tümör stimüle eden bir büyüme faktörü olarak harekete geçebileceği göz önünde bulundurulmadan bu olasılık tamamlanamaz. Eritropoietin ürünlerinin kullanılması, tümör progresyonu veya progresyonsuz sağkalım süresi üzerinde bir advers etkisinin olup olmadığını saptamak için yeterli bilgi bulunmamaktadır.

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: Antianemik

ATC kodu: B03XA

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

Etki mekanizması

Eritropoietin, büyüme faktörü olarak, eritroid progenitörlerinden eritrosit yapılmasını uyaran bir glikoproteindir. Mitozu uyaran 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 değerlendirme 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 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 güvenlilik verileri

Karsinojenisite

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

Diğer

Klasik güvenlilik 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 karşılaşılmamalıdır.

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 bromobütil 13 mm tıplar ve 13 mm alüminyum ve plastik geçme kapaklar ile kapatılmış hidrolitik sınıf I flakonlar içerisinde 1 ml'lik enjeksiyonluk çözelti içerir.

Bir kutuda 1, 5, 6 veya 10 flakon bulunmaktadır.

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

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi ürünlerin kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

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

2015/550

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.07.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ