

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 beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8. Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EPORON 4.000 I.U./0.4 mL kullanıma hazır enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Eritropoietin alfa (rekombinant insan eritropoietini)* : 4.000 I.U./0,4 mL

*EPORON® (eritropoietin alfa), Çin Hamster Over (CHO) memeli hücre kültüründe rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak üretilmiş bir biyobenzerdir.

Yardımcı maddeler:

- Sodyum klorür 0,8 mg
- Anhidr sodyum fosfat monobazik 0,8 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır enjektör içinde enjeksiyonluk çözelti
Renksiz ve berrak çözelti içerir.

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≤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.
- EPORON® ve diğer ESA'ların kullanımında hedef hemoglobin (Hb) düzeyi 10-12 g/dL'dir. Hedef hemoglobin düzeyi 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), eritropoietin alfa tedavisine başlamadan önce ve doz artışına karar verildiğinde değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir. Eritropoietin alfa optimum yanıtı sağlamak için, yeterli demir deposu sağlanmalı ve gerekirse demir takviyesi uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Erişkinlerde

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 düzeyleri, 10 g/dl ila 12 g/dl arasındadır. EPORON[®], hemoglobini en fazla 12 g/dl düzeyine çıkarmak amacıyla uygulanmalıdır. Dört haftalık bir süre içinde hemoglobin düzeyinde 2 g/dl üzerindeki bir artıştan kaçınılmalıdır. Bu gerçekleşirse, 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 ila 12 g/dl dikkate alınarak, doz yönetimi yoluyla ele alınmalıdır.

Hemoglobin düzeyinin sürekli 12 g/dl üzerinde olmasından kaçınılmalıdır. Hemoglobin ayda 2 g/dl üzerinde artarsa ya da sürekli hemoglobin 12 g/dl düzeyini aşarsa, EPORON[®] dozu %25 oranında azaltılmalıdır. Hemoglobin, 13 g/dl düzeyini aşarsa, 12 g/dl altına düşünceye kadar tedavi kesilmelidir ve daha sonra önceki dozun %25 altındaki bir dozda EPORON[®] tedavisine yeniden başlanmalıdır.

Hastalar, hemoglobin konsantrasyonu 12 g/dl veya altında tutulurken, aneminin ve anemi semptomlarının yeterli derecede kontrolünü sağlamak amacıyla, EPORON[®]’un onaylı en düşük etkin dozunun kullanıldığından emin olmak için yakından izlenmelidir.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ESA dozlarının artırılmasıyla ilgili dikkatli olunmalıdır. ESA’ya verdiği hemoglobin yanıtı yetersiz olan hastalarda, yetersiz yanıtla ilişkin alternatif sebepler göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. bölüm 4.4 ve 5.1).

EPORON[®] 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 arasındaki istenen hemoglobin konsantrasyon aralığı elde edilinceye kadar, dozu 25 IU/kg (haftada 3 kez) oranında artırılmalı veya azaltılmalıdır (bu, en az dört haftalık periyotlarla yapılmalıdır).

İdame fazı:

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

Hemoglobin değerlerini, 10 g/dl ila 12 g/dl arasındaki istenen hemoglobin konsantrasyon aralığında tutmak amacıyla uygun doz ayarlaması yapılmalıdır.

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

Henüz diyalize girmeyen erişkin böbrek yetmezliği hastaları

Kolayca intravenöz giriş sağlanamayan durumlarda, EPORON® subkutan yolla uygulanabilir.

Başlangıç fazı:

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

İdame fazı:

İdame fazında EPORON®, ya haftada 3 kez ya da subkutan uygulama durumunda, haftada bir ya da her 2 haftada bir kez uygulanabilir. Hemoglobin değerlerini 10 g/dl ila 12 g/dl arasındaki istenen düzeyde tutmak amacıyla uygun doz ve doz aralıkları ayarlaması yapılmalıdır. 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, EPORON® 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 arasındaki istenen düzeyde tutmak amacıyla uygun doz ayarlaması yapılmalıdır.

Düşük- veya orta-1-risk MDS’li erişkin hastaların tedavisi

EPORON® semptomatik anemisi olan hastalara uygulanmalıdır (ör: hemoglobin konsantrasyonu ≤ 10 g/dL).

Önerilen başlangıç dozu, dozlar arasında en az 5 gün olması kaydıyla haftada bir kez subkutan olarak uygulanan EPORON® 450 IU/kg’dır (maksimum toplam doz 40,000 IU’dur).

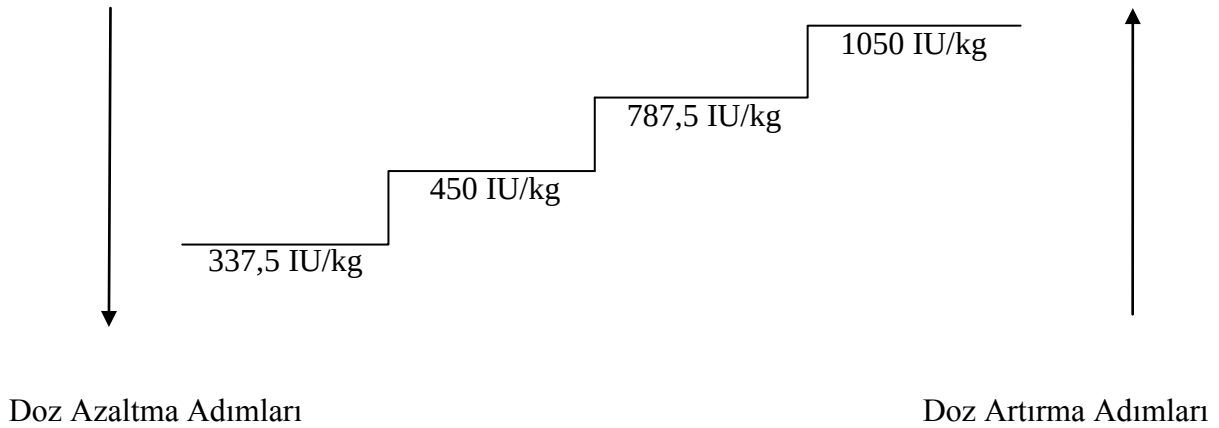
Hemoglobin konsantrasyonlarını 10 g/dL ila 12 g/dL arasındaki hedef aralık dahilinde tutmak için uygun doz ayarlamaları yapılmalıdır. Başlangıçtaki eritroid yanıtının tedavinin başlangıcından sonra 8 ila 12. haftada ölçülmesi önerilir. Doz artışları ve düşüşleri her seferde bir dozlam adımı olacak şekilde yapılmalıdır (bkz. aşağıdaki şema). 12 g/dL üzerindeki bir hemoglobin konsantrasyonundan kaçınılmalıdır.

Doz artırma:

Dozu artırırken, haftada maksimum 1050 IU/kg’ın (toplam doz 80,000 IU) üzerine çıkılmamalıdır. Eğer hastanın yanıtı durursa veya doz azaltılmasıyla hemoglobin konsantrasyonu >1 g/dL düşerse, doz bir dozlam adımı kadar artırılmalıdır. Doz artışları arasında minimum 4 hafta olmalıdır.

Doz sabitleme ve azaltma:

Hemoglobin konsantrasyonu 12 g/dL’yi aştığı zaman eritropoietin alfa uygulamasına ara verilmelidir. Hemoglobin düzeyi <11 g/dL olduğu zaman, hekimin kararına göre eritropoietin alfa uygulaması aynı dozlam adımı veya bir düşük dozlam adımıyla yeniden başlatılabilir. Eğer hemoglobinde hızlı bir artış olursa, dozun bir dozlam adımı azaltılması düşünülmelidir (4 hafta süreyle > 2 g/dL).



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 düzeyleri, 9.5 g/dl ila 11 g/dl arasındadır. EPORON®, hemoglobini en fazla 11 g/dl düzeyine çıkarmak amacıyla

uygulanmalıdır. Hemogloblin düzeyinde dört haftalık bir süre içinde 2 g/dl üzerindeki bir artıştan kaçınılmalıdır. Bu gerçekleşirse, belirtildiği şekilde uygun doz ayarlaması yapılmalıdır.

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

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

Kolayca intravenöz giriş sağlanabilen pediatrik 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 arasındaki istenen hemogloblin konsantrasyon aralığı elde edilinceye kadar, dozu 25 IU/kg (haftada 3 kez) oranında artırın veya azaltın (bu, en az dört haftalık aşamalarla yapılmalıdır).

İdame fazı:

Hemogloblin değerlerini, 9.5 g/dl ila 11 g/dl arasındaki istenen hemogloblin 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 hemogloblin düzeyleri çok düşük (< 6.8 g/dl) olan pediatrik hastalar, başlangıçtaki hemogloblin düzeyi daha yüksek (> 6.8 g/dl) olan hastalara kıyasla daha yüksek idame dozlarına gereksinim duyabilirler.

Diyaliz başlangıcı öncesindeki veya periton diyalizindeki kronik böbrek yetmezliği hastalarında anemi

Diyaliz başlangıcından önceki veya periton diyalizindeki anemili kronik böbrek yetmezliği hastalarında eritropoietin alfanın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Bu popülasyonlarda eritropoietin alfanın subkutan kullanımı için halihazırda mevcut veriler, bölüm 5.1'de açıklanmıştır, ancak pozoloji üzerine herhangi bir öneri yapılamamaktadır.

Uygulama şekli:

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

EPORON® kullanıma hazır enjektördedir. Sadece berrak ya da hafif opak, renksiz ve gözle görülebilir partiküller içermeyen çözeltiler enjekte edilmelidir.

EPORON® steril bir ürün olup, koruyucu kullanılmamıştır.

EPORON® 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.

Bir enjektördeki doz hiçbir koşulda birden fazla enjeksiyona bölünerek uygulanmamalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarla yapılan klinik çalışmalar genel olarak hastanın yaşı ne kadar küçükse o kadar yüksek EPORON® dozu gerektiğini göstermiştir. Bununla beraber, bireysel yanıt önceden tahmin edilemeyeceğinden önerilen doz programı izlenmelidir (Bkz. Bölüm 2.2. Pozoloji ve uygulama şekli).

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

İki yaşın altındaki bebeklerde kronik böbrek hastalığına bağlı gelişen anemi belirtilerinde EPORON® 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.

Böbrek Yetmezliği:

(Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

Karaciğer Yetmezliği:

Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda EPORON®'un güvenliği belirlenmemiştir. Azalmış metabolizmaya bağlı olarak karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda EPORON® ile eritropoez artmış olabilir.

4.3. Kontrendikasyonlar

- İnsan serum albumini dahil, eritropoietine ve/veya preparatın herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Kontrol altına alınmamış hipertansiyonu olan hastalarda,
- Herhangi bir nedenle yeterli antitrombotik profilaksi uygulanamayan cerrahi hastalarda,
- Herhangi bir eritropoietin preparatının tedavisine bağlı saf kırmızı hücre aplazisi (PRCA) olanlarda kontrendikedir.
- Kanseri 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 ENFARKTÜSÜ, İNME, VENÖZ TROMBOEMBOLİZM, VASKÜLER GİRİŞ YOLU TROMBOZU VE TUMÖR PROGRESYONU VE 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 bireyselleştirilmesi 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 EPORON® için de potansiyel immunojenite riski söz konusudur.

Genel

EPORON® tedavisine başlamadan önce kan basıncı yeterli bir şekilde kontrol edilmelidir.

EPORON®, tedavi edilmeyen, yetersiz bir şekilde tedavi edilen veya zayıf bir şekilde kontrol edilebilen hipertansiyon varlığında dikkatli kullanılmalıdır. Kan basıncı kontrol edilemiyorsa, EPORON®’la tedavi kesilmelidir.

EPORON 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.

ESA kullanan hastalarda, trombotik vasküler olayların (TVE) sıklığında artış gözlemlenmiştir. 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 eritropoietin 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.

EPORON® 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.

EPORON®, 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 EPORON®'un etkinliği azaldığından bu uyarı göz ardı edilmelidir.

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 eritropoietin alfa ile tedaviye başlanmadan önce ve doz artışına karar verilirken tedavi edilmelidir. EPORON®'a optimum yanıt 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, eritropoietin tedavisi hemen kesilmeli ve anti-eritropoietin antikör testi yapılmalıdır. İnterferon ve ribavirin ile tedavi edilen hepatit C hastalarında, eş zamanlı olarak eritropoietinler kullanıldığında vakalar rapor edilmiştir. Hepatit C ile ilişkili anemi tedavisinde eritropoietinlerin 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.

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

Kronik Böbrek Yetmezliği

Kronik böbrek hastalarında ESA (eritropoez stimüle edici ajan) tedavisi hemoglobin düzeyi 10 g/dl'nin altında olduğu zaman 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 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.

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

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, idame hemoglobin konsantrasyonu, “4.2 Pozoloji ve uygulama şekli” başlıklı bölümde önerildiği gibi, hemoglobin konsantrasyon aralığının üst sınırını aşmamalıdır. Klinik çalışmalarda, 12 g/dL’nin üzerinde bir hemoglobin konsantrasyonu düzeyini elde etmek için ESA’lar uygulandığında ölüm ve kardiyovasküler olay riskinde artış gözlenmiştir.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda EPORON® dozunun artırılması konusunda dikkatli olunmalıdır, çünkü yüksek kümülatif eritropoietin dozlarında mortalite, ciddi kardiyovasküler ve serebrovasküler olay riskinde artış olabilir. Eritropoietinlere verdiği hemoglobin yanıtı yetersiz olan hastalarda, yetersiz yanıtla ilişkin alternatif sebepler göz önünde bulundurulmalıdır (bkz. bölüm 4.2 ve 5.1).

Kronik böbrek yetmezliği olan, kan basıncı normal veya düşük, bağımsız hastalarda ensefalopatiye benzer semptomlar (baş ağrıları, konfüzyon hali, duyuşal-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 EPORON® 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, EPORON®’un intravenöz yolla verilmesi tercih edilmelidir. İntravenöz erişimin uygun olmadığı hastalarda EPORON®’u 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, EPORON® 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.

Epoetin tedavisi ile ilişkili olarak Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroz (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, EPORON® tedavisi derhal sonlandırılmalı ve alternatif bir tedavi düşünülmelidir.

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

EPORON® her kullanıma hazır enjektörde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içermektedir; yani esasında “sodyum içermez”. Bu nedenle sodyuma bağlı herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

EPORON® 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.

Eritropoezis-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.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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

Eritropoezisi azaltan ilaçlar EPORON®'a verilen cevabı azaltabilir.

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

Eritropoietin 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.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

EPORON®'un 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.

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

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonel / 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 EPORON® maruziyeti ile ilgili tüm güvenilirlik verileri, pazarlama sonrası deneyim ile edinilmiştir. Gebelik ve doğumla ilgili zararlı etkileri olduğuna dair bir kanıt gözlenmemişse de, EPORON® kullanımındaki yararlılık, fetusa karşı potansiyel riskten fazla ise kullanılmalıdır.

Laktasyon Dönemi

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

EPORON® tedavisinin başlangıç fazı sırasında hipertansiyon riskinin artışı nedeniyle, böbrek yetmezliği olan hastalar, EPORON®'un 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 için advers etkiler:

Eritropoietin tedavisinin özellikle erken evrelerinde karşılaşılan çok yaygın advers etkiler; ensefalopatiye benzer semptomlar (baş ağrıları, konfüzyon hali, duyuşal-motor bozuklukları, 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; kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda uzun süreli tedavi sonrasında saf eritroister aplazi (PRCA)

Çok seyrek: Trombositoz, lökositoz, eozinofili

Bilinmiyor: Prematüre yenidoğanlarda granülositopeni veya raşitizm

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları (yüz, dil, boğaz ve dudaklarda ödem, dispne, ürtiker, vb.)

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Tonoklonik nöbetler (özellikle diyaliz tedavisinin ilk 90 gününde)

Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Bilinmiyor: Baş dönmesi, ağızda acı tat, migren, yorgunluk, titreme, ateş, sıcak basması, huzursuz hissetme, eklem ağrısı, kas ağrısı, uykusuzluk

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Spesifik olmayan cilt döküntüsü, deri kaşıntısı, akne

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon

Yaygın olmayan: Hipertansif kriz

Seyrek: Hipertansif ensefalopati (örn. baş ağrıları ve konfüzyon)

Çok seyrek: Miyokardiyal, pulmoner ve serebral enfarktüs, enjeksiyon bölgesinde fistül benzeri tromboz, pulmoner emboli, anevrizmalar, palpitasyon, fundus hemoraji (retinal tromboz, retinal ven trombozu, vb), dalak büyümesi, burun kanaması

Bilinmiyor: Serebral hemoraji

Gastrointestinal hastalıklar

Seyrek: Abdominal ağrı, bulantı, kusma, anoreksi, diyare

Hepatobiliyer hastalıklar

Çok seyrek: Karaciğer yetersizliği ve sarılık (AST, ALT, y-GTP, LDH, ALP ve bilirübin artışıyla birlikte)

Laboratuvar bulguları

Bilinmiyor: Serum potasyum, BUN, kreatinin veya ürik asit düzeyinde artış

- EPORON®'un tüm endikasyonları için advers etkiler:

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 EPORON® alan hastalar ve kontrol grubu arasında advers ilaç reaksiyonu sıklığının farklılığını göstermektedir.

-Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) hastaları

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

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

Advers Olay	EPORON® 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
Trombüs	% 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	EPORON® ile tedavi edilen hastalar (N=200)	Plasebo ile tedavi edilen hastalar (N=135)
Nöbet	% 1.1	% 1.1
Serebrovasküler olay/ Geçici 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 (% 0.40), 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.

EPORON®'un 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.

-Kanser hastaları

Kanserli 131 hastada 3 ayı aşkın süreyle gerçekleştirilen çift kör, plasebo-kontrollü bir çalışmada, hastaların % 10'undan fazlası için aşağıdaki advers olayları bildirilmiştir:

Advers Olay	EPORON® ile tedavi edilen hastalar (N=63)	Plasebo ile tedavi edilen hastalar (N=68)
Pireksi	% 29.0	% 19.0
Diyare	% 21.0	% 7.0
Bulantı	% 17.0	% 32.0
Kusma	% 17.0	% 15.0
Ödem	% 17.0	% 1.0
Asteni	% 13.0	% 16.0
Yorgunluk	% 13.0	% 15.0
Nefes darlığı	% 13.0	% 9.0
Parestezi	% 11.0	% 6.0
Üst solunum yolu enfeksiyonu	% 11.0	% 6.0
Baş dönmesi	% 5.0	% 12.0

EPORON® ve plasebo tedavisi gören hastalar arasında istatistiksel olarak bazı anlamlı farklar belirlenmekle birlikte, EPORON® grubundaki hastalar tarafından bildirilen genel advers olayların kanser gelişimi sırasında gözlenen semptomlarla uyumlu olduğu görülmüştür. 32 hafta süreyle yüksek doz (yaklaşık 927 IU/kg) EPORON® uygulanan bir diğer klinik çalışmada (n=72), kanser gelişimi sırasında gözlenen semptomlarla uyumlu advers olaylar bildirilmiştir. Klinik sonuçlar; karşılaştırmalı mortalite verileri ve ölüm, hastalığın ilerlemesi veya advers olaylardan dolayı tedavinin kesilme oranlarına (EPORON® grubunda % 22 ve kontrol grubunda % 13; p=0.25) dair bulgulara dayanarak, EPORON® grubu ve plasebo grubu arasında benzerdi. Hayvan tümör modelinden elde edilen veriler ve EPORON® tedavisinden sonra alınan biyopsi numunelerinden elde edilen solid tümör hücrelerinin proliferasyon ölçüm sonuçları, EPORON®'un tümör proliferasyonunu teşvik etmediğini göstermektedir.

EPORON®'un, özellikle kemik iliği kanserinde tümör büyümesini teşvik etme olasılığı henüz tamamen elimine edilememektedir. EPORON® ile ilişkili olarak periferik lökosit sayımında, plasebo grubuna kıyasla değişiklik bildirilmemiştir.

Güney Kore'de 2.064 gönüllüyü içeren pazarlama sonrası deneyimde, 75 hasta için (% 3.6) advers olaylar bildirildiği tespit edilmiştir. Bunlar arasında en sık gözlenen; artan kan basıncı (28 vaka), bunu takiben dispne, tromboz, baş ağrısı, serumda potasyum artışı, pruritus ve kusmadır. Ciddi advers olaylar için, her biri 1 vaka olmak üzere arteriyovenöz greft

obstrüksiyonu ve serebral hemoraji bildirilmiş olup, beklenmeyen advers olaylar hafif eksfoliyatif dermatit (nedeni bilinmeyen), öksürük ve hematüriyi içermiştir.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Döküntü (ürtiker dahil), anafilaktik reaksiyonlar ve anjionörotik ödem vakaları dahil aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

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

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

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

Düşük- veya orta-1-riskli MDS'li erişkin hastalar

Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışmaya ait 4 denekte (% 4.7) TVE'ler (ani ölüm, iskemik inme, emboli ve flebit) görülmüştür. Tüm TVE'ler eritropoietin alfa grubunda ve çalışmanın ilk 24 haftasında gerçekleşmiştir. 3'ü doğrulanmış TVE'dir ve geri kalan vakada (ani ölüm) tromboembolik olay doğrulanmamıştır. 2 denekte belirgin risk faktörleri vardı (atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği ve tromboflebit).

Hemodiyaliz tedavisi gören kronik böbrek yetmezliği bulunan pediyatrik hasta topluluğu

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde, kronik böbrek yetmezliği bulunan ve hemodiyaliz uygulanan pediyatrik hastalarda ilaca maruziyet sınırlıdır. Bu hasta topluluğunda pediyatriye özgü advers reaksiyonlar ya da altta yatan hastalığa atfedilemeyen advers reaksiyonlar bildirilmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç 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 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

EPORON®'un terapötik sınırları çok geniştir. Çok yüksek serum düzeylerinde bile hiçbir zehirlenme semptomu saptanmamıştır.

EPORON®'a verilen cevap uygulanan doza göre bireyden bireye değişiklik göstermektedir. EPORON® 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 preparatlar, diğer antianemik preparatlar
ATC Kodu: B03XA01

EPORON® 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 eritropoietin betaninkine aynıdır.

Etki mekanizması

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

EPORON® diyalize giren ve düzenli diyalize ihtiyacı olmayan KBY'li anemik hastalarda eritropoezi stimüle eder. Haftada üç defa EPORON® uygulamasına cevabın ilk kanıtı 10 gün içerisinde retikülosit sayısındaki artış ile genellikle 2-6 hafta içerisinde, onu izleyen kırmızı kan hücreleri sayımı, hemoglobinin ve hematokrit değerlerindeki artıştır. Eritropoez 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 EPORON® tedavisi ile idame ettirilebilir.

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

Farmakodinamik etkiler

Sağlıklı gönüllüler

Tek eritropoietin 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 bazala 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 farmakodinamik yanıtlar (hemoglobin, total eritrosit ve retikülosit yüzdesinde değişim olarak ölçülen) birbirine benzer bulunmuştur. İlave çalışmalar ise haftada bir kez 40000 IU eritropoietin 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

Eritropoietin alfanın, KBY'si olup diyalize giren veya diyaliz öncesi dönemdeki anemili hastalarda eritropoezi uyardığı gösterilmiştir. Eritropoietin 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

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

Eritropoietin alfanın 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 hemoglobinin düzeylerini koruyamamış ve protokolda 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 eritropoietin 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).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda (diyalize giren, diyalize girmeyen, diyabeti olan ve diyabeti olmayan hastalar) ESA'lara ilişkin klinik çalışmaların birleştirilmiş post-hoc analizleri gerçekleştirilmiştir. Diyabet veya diyaliz durumundan bağımsız olarak daha yüksek kümülatif ESA dozlarıyla ilişkili olarak tüm nedenlere bağlı mortalite, kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylara ait risk tahminlerinde bir artış eğilimi gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.2 ve bölüm 4.4).

Düşük- veya orta-1-riskli MDS'li erişkin hastaların tedavisi

Düşük- veya orta-1 risk MDS'li ve anemisi olan erişkin hastalarda eritropoietin alfanın etkililiği ve güvenliliği bir randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışmada değerlendirilmiştir.

Eritroid yanıtı Uluslararası Çalışma Grubu (IWG) 2006 kriterlerine göre, hemoglobinde başlangıçtan $\geq 1,5$ g/dL artış veya nakledilen RBC birimlerinde başlangıçtan önceki 8 haftaya kıyasla 8 haftada bir en az mutlak 4 birimlik azalma ve en az 8 haftalık bir yanıt süresi olarak tanımlanmıştır. Yanıt veren gönüllülerin tümü, tarama sırasında serum eritropoietini 200 mU/mL'nin altında olan grupta olmuştur.

Çalışmanın ilk 24 haftasında eritroid yanıtı, eritropoietin alfa grubundaki gönüllülerin 27/85'ine (%31,8) karşın, plasebo grubundaki gönüllülerin 2/45'inde (%4,4) alınmıştır (p<0,001).

Başlangıçtan ilk transfüzyona kadar geçen medyan süre plaseboya kıyasla eritropoietin alfa grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olmuştur (49'a karşın 37 gün; p=0,046). 4 hafta tedavi sonrasında, eritropoietin alfa grubunda ilk transfüzyona kadar geçen süre daha da artmıştır (142'ye karşın 50 gün, p=0,007). Eritropoietin alfa grubunda transfüzyon uygulanan gönüllülerin yüzdesi başlangıçtan önceki 8 haftada %51,8'den 16 ila 24. haftalar arasında %24,7'ye düşmüştür; buna karşın, aynı süreler içerisinde plasebo grubunda transfüzyon oranında %48,9'dan %54,1'e bir artış olmuştur.

TVE (ani ölüm, iskemik inme, emboli ve flebit) yaşayan 4 (%4,7) gönüllü olmuştur. TVE'lerin tümü, çalışmanın ilk 24 haftasında ve eritropoietin alfa grubunda meydana gelmiştir. Bunların üçü teyit edilmiş TVE olup diğer vakada (ani ölüm) tromboembolik olay doğrulanmamıştır. İki gönüllüde önemli risk faktörleri (atriyal fibrilasyon, kalp yetmezliği ve tromboflebit) tespit edilmiştir.

Pediyatrik hastalar

Kronik böbrek yetmezliği

Eritropoietin 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).

Eritropoietin 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.

Çocuklarda subkütan uygulamaya yönelik klinik veriler sınırlıdır. 5 küçük, açık etiketli, kontrollü olmayan çalışmada (hasta sayısı 9-22 arasında değişmiştir, toplam N=72), eritropoietin alfa çocuklarda 300 IU/kg/hafta'ya artırma ihtimali ile subkütan olarak 100 IU/kg/hafta ila 150 IU/kg/hafta başlangıç dozlarında uygulanmıştır. Bu çalışmalardaki gönüllülerin çoğu diyaliz öncesi hastalar (N=44) olup, 27 hastaya peritoneal diyaliz ve 2 hastaya hemodiyaliz uygulanmaktaydı ve yaşları 4 ay ila 17 yaş aralığındaydı. Sonuç olarak, bu çalışmaların metodolojik kısıtlamaları bulunmasına rağmen tedavi daha yüksek hemoglobin düzeylerine doğru pozitif eğilimle ilişkilendirilmiştir. Beklenmedik advers olay bildirilmemiştir (bkz. bölüm 4.2).

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 eritropoietinin 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 (örneğin, daha küçük peptitlere ve amino asitlere enzimatik olarak degradasyon), sitokrom P450'nin katıldığı bir biyotransformasyon beklenmemektedir.

Eliminasyon:

Çok dozlu intravenöz uygulamadan sonra eritropoietin 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.

Doğrusallık/ doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet:

Kadınlarda kullanımı esnasında, Bölüm 4.6'daki uyarıların göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Böbrek yetmezliği:

EPORON[®], 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 dozun ayarlanması gerekmektedir (bkz. Bölüm 4.2. Pediyatrik popülasyon). Çocuklarda yaklaşık 6 saatlik bir yarılanma ömrü bildirilmiştir.

Geriatrik popülasyon:

EPORON[®]'un geriatrik hastalar üzerindeki güvenlilik ve etkililiği incelenmemiştir. Geriatrik hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Eritropoietin 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 gözlenmemiştir.

Diğer:

Klasik güvenlik 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 serum albümini
Mannitol
Sodyum klorür
Anhidr monobazik sodyum fosfat
Sodyum hidroksit
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°-8°C arasındaki sıcaklıkta buzdolabında saklayınız.

İlacı dondurmayınız, şiddetle çalkalamayınız ve ışıktan koruyunuz.

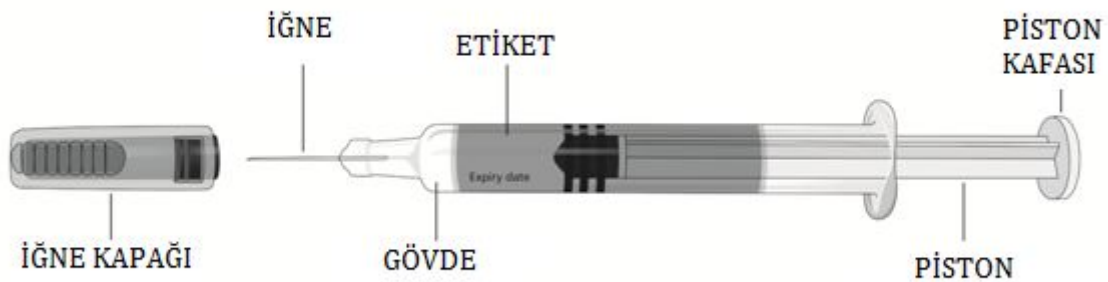
6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

EPORON® 4.000 I.U./0.4 mL, 5, 6 veya 10 adet kullanıma hazır enjektör

6.6. Beşeri 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 Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

Şekil.1. Kullanıma hazır şırıngayı göstermektedir.



EPORON®'u kendinize nasıl enjekte edeceğinize ilişkin talimatlar

Tedavi başladığında, EPORON® enjeksiyonu genellikle tıbbi tedavi ya da bakım ekibi tarafından uygulanır. Doktorunuz daha sonra EPORON®'u 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.**
- EPORON®'u her zaman kesin olarak doktorunuz ya da hemşirenizin talimatları doğrultusunda kullanınız.
- **EPORON®'u yalnızca doğru biçimde saklanmış olması halinde kullanınız.**
- **Kullanmadan önce, EPORON® şırıngasını oda sıcaklığına ulaşıncaya kadar beklemeye bırakınız.**

Kullanıma hazır şırınga kullanarak enjeksiyonu kendinize nasıl uygulayabilirsiniz:

- **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 veya iğne kapağını tutmayın.
- Hiç bir zaman pistonu geri çekmeyin.
- **EPORON®'unuz 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.
- **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.
- **Piston gidebileceği kadar itildiğinde, iğneyi yerinden çekiniz ve deriyi bırakınız.**
- **Başparmağınızı yavaşça pistondan çekin** ve 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.**

7. RUHSAT SAHİBİ

Dem İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Dem Plaza İnönü Mah. Kayışdağı Cad. No: 172
34755 Ataşehir-İstanbul
Tlf: 0216 4284029
Faks: 0216 4284086

Web:<http://www.demilac.com.tr>

8. RUHSAT NUMARASI

131/72

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 04.07.2011

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ