

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilginin 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

BİNOCRİT® 10.000 IU/1 mL SC/IV enjeksiyon için çözelti içeren kullanıma hazır enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir mL çözelti 84,0 mikrogram/mL'ye tekabül eden 10.000 IU epoetin alfa* içerir.

Kullanıma hazır 1 mL enjektör 84,0 mikrogram/mL'ye tekabül eden 10.000 IU epoetin alfa* içerir.

* Rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak Çin Hamster Over (CHO) hücre dizisinde üretilmiş bir biyobenzerdir.

Yardımcı maddeler:

10.000 IU epoetin alfa içeren flakon içerisindeki miktarlar verilmiştir.

Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat	1,4 mg
Disodyum hidrojen fosfat dihidrat	2,84 mg
Sodyum klorür	4,38 mg
Sodyum hidroksit 0,1N (maks.)	0,07 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Kullanıma hazır enjektörde enjeksiyon için çözelti
Berrak ve renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Erişkinler ve 1 yaş üstü çocuklarda kullanılır.
- 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 miyelodisplastik 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 oranı $< \%5$ olan hastalarda Eritropoez Stimüle Edici Ajanların (ESA) kullanılması endikedir.
- BİNOCRİT 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

BİNOCRİT tedavisi sadece yukarıda listelenen endikasyonlarda deneyimli bir uzman hekim tarafından başlatılmalıdır.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

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

Erişkin kronik böbrek yetmezliği hastalarında semptomatik aneminin tedavisi:

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

Önerilen istenen hemoglobin konsantrasyonu aralığı, 10 g/dL ila 12 g/dL (6,2 ila 7,5 mmol/L) arasındadır. BİNOCRİT, hemoglobini en fazla 12 g/dL (7,5 mmol/L) düzeyine çıkarmak amacıyla uygulanmalıdır. Dört haftalık bir süre içinde hemoglobin düzeyinde 2 g/dL (1,25 mmol/L) üzerindeki bir artıştan kaçınılmalıdır. Bu olursa, belirtildiği şekilde uygun doz ayarlaması yapılmalıdır.

Aynı hastadaki değişkenlikten dolayı, zaman zaman bir hasta için istenen hemoglobin konsantrasyon aralığının üzerinde ve altında bireysel hemoglobin değerleri gözlenebilir. Hemoglobin değişkenliği, hemoglobin konsantrasyon aralığı 10 g/dL (6,2 mmol/L) ila 12 g/dL (7,5 mmol/L) dikkate alınarak, doz yönetimi yoluyla ele alınmalıdır.

Hemoglobin düzeyinin sürekli 12 g/dL (7,5 mmol/L) üzerinde olmasından kaçınılmalıdır. Hemoglobin ayda 2 g/dL (1,25 mmol/L) üzerinde artarsa ya da sürekli hemoglobin 12 g/dL (7,5 mmol/L) düzeyini aşarsa, BİNOCRİT dozu %25 oranında azaltılmalıdır. Eğer hemoglobin, 13 g/dL (8,1 mmol/L) düzeyini aşarsa, 12 g/dL (7,5 mmol/L) altına düşünceye kadar tedavi kesilmelidir ve daha sonra önceki dozun %25 altındaki bir dozda BİNOCRİT tedavisine yeniden başlanmalıdır.

Hastalar, anemi ve anemi semptomlarının yeterli kontrolünü sağlamak için hemoglobin konsantrasyonunun 12 g/dL (7,5 mmol/L) veya altında olacak şekilde korunmasında konsantrasyonu onaylı en düşük BİNOCRİT dozunun kullanıldığından emin olmak üzere yakından izlenmelidir.

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında BİNOCRİT'in doz artışında dikkatli olunmalıdır. BİNOCRİT'e yetersiz hemoglobin yanıtı veren hastalarda, yetersiz yanıt için alternatif açıklamalar düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.1).

BİNOCRİT ile tedavi iki aşamaya ayrılır - başlangıç fazı (dozu) ve idame fazı (dozu).

Erişkin hemodiyaliz hastaları

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

Başlangıç fazı:

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

Gerekirse, 10 g/dL ila 12 g/dL (6,2 ila 7,5 mmol/L) arasındaki istenen hemoglobin konsantrasyon aralığı elde edilinceye kadar, dozu 25 IU/kg (haftada 3 kez) oranında artırılmalı veya azaltılmalıdır (bu, en az dört haftalık aşamalarla yapılmalıdır).

İdame fazı:

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

Hemoglobin değerlerini, 10 g/dL ila 12 g/dL (6,2 ila 7,5 mmol/L) arasındaki istenen hemoglobin konsantrasyon aralığında tutmak amacıyla uygun doz ayarlaması yapılmalıdır.

Başlangıçtaki hemoglobin düzeyleri çok düşük (< 6 g/dL veya < 3,75 mmol/L) olan hastalar, başlangıçtaki anemisi daha az şiddetli (> 8 g/dL veya > 5 mmol/L) olan hastalara kıyasla daha yüksek idame dozlarına gereksinim duyabilirler.

Henüz diyalize girmeyen erişkin böbrek yetmezliği hastaları

Kolayca intravenöz giriş sağlayamayan durumlarda, BİNOCRİT subkütan yolla uygulanabilir.

Başlangıç fazı:

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

İdame fazı:

İdame fazında, BİNOCRİT, ya haftada 3 kez ya da subkütan uygulama durumunda, haftada bir ya da her 2 haftada bir kez uygulanabilir.

Hemoglobin değerlerini istenen düzeyde tutmak amacıyla uygun doz ve doz aralıkları ayarlaması yapılmalıdır: 10 g/dL ila 12 g/dL (6,2 ila 7,5 mmol/L) arasındaki hemoglobin. Doz aralıklarının uzatılması, dozda artış yapılmasını gerektirebilir.

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

Erişkin periton diyalizi hastaları

Kolayca intravenöz giriş sağlayamayan durumlarda, BİNOCRİT subkütan yolla uygulanabilir.

Başlangıç fazı:

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

İdame fazı:

Önerilen idame dozu, haftada 2 kez 2 eşit enjeksiyon halinde 25 IU/kg - 50 IU/kg arasındadır. Hemoglobin değerlerini, 10 g/dL ila 12 g/dL (6,2 ila 7,5 mmol/L) arasındaki istenen düzeyde tutmak amacıyla uygun doz ayarlaması yapılmalıdır.

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

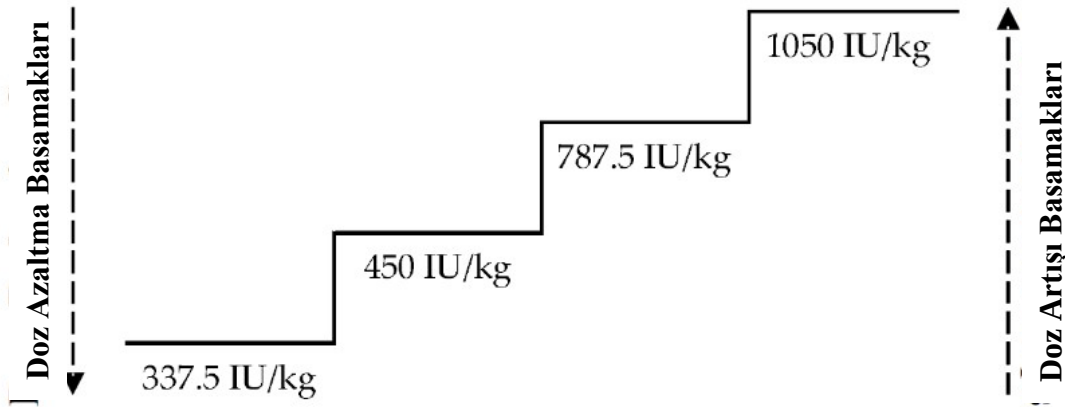
BİNOCRİT, semptomatik anemili (örn. hemoglobin konsantrasyonu $\leq$ 10 g/dL (6,2 mmol/L)) hastalara uygulanmalıdır.

Önerilen başlangıç dozu, dozlar arasında en az 5 gün ara verilmek üzere haftada bir kez subkütan yoldan verilen BİNOCRİT 450 IU/kg'dır (maksimum toplam doz 40,000 IU'dur).

Hemoglobin konsantrasyonlarını 10 g/dL ila 12 g/dL'lik (6,2 ila 7,5 mmol/L) hedef aralığında tutmak için, uygun doz ayarlamaları yapılmalıdır. İlk eritroid yanıtının, tedaviye başlandıktan sonra 8 ila 12. haftalarda değerlendirilmesi önerilir. Doz artış ve azaltımları, tek seferde bir doz kademesi olarak yapılmalıdır (aşağıdaki diyagrama bakınız). 12 g/dL'nin (7,5 mmol/L) üzerindeki bir hemoglobin konsantrasyonundan kaçınılmalıdır.

Doz artışı: Doz artışı, haftada maksimum 1050 IU/kg (toplam doz 80,000 IU) üzerinden yapılmalıdır. Dozun azaltılmasını takiben hasta yanıt vermeyi keserse veya hemoglobin konsantrasyonunda ≥ 1 g/dL düşüş meydana geldiği takdirde, doz, tek dozluk kademe şeklinde arttırılmalıdır. Doz artışları arasında en az 4 hafta süreyle beklenmelidir.

Dozun kesilmesi veya azaltılması: Epoetin alfa, hemoglobin konsantrasyonu 12 g/dL (7,5 mmol/L)'yi geçtiği takdirde kesilmelidir. Hemoglobin seviyesi < 11 g/dl'ye ulaştığında doz, aynı doz kademesi üzerinde veya hekimin kararı doğrultusunda bir kademe alttan tekrar başlatılabilir. Dozun bir doz kademe ile azaltılması, hemoglobin seviyesinde hızlı bir artış (4 hafta içerisinde > 2 g/dL) meydana gelirse düşünülmelidir.



Anemi semptomları ve sekeller, yaşa, cinsiyete ve eşlik eden hastalıklara bağlı olarak değişkenlik gösterebileceğinden, her bir hastanın klinik gidişatı ve durumu, bir hekim tarafından değerlendirilmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

Hemodiyalize giren kronik böbrek yetmezliği hastalarında semptomatik aneminin tedavisi

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

Pediyatrik hastalarda önerilen hemoglobin konsantrasyon aralığı, 9,5 g/dL ila 11 g/dL (5,9 ila 6,8 mmol/L) arasındadır. BİNOCRİT, hemoglobini en fazla 11 g/dL (6,8 mmol/L) düzeyine çıkarmak amacıyla uygulanmalıdır. Hemoglobin düzeyinde dört haftalık bir süre içinde 2 g/dL (1,25 mmol/L) üzerindeki bir artıştan kaçınılmalıdır. Bu olursa, belirtildiği şekilde uygun doz ayarlaması yapılmalıdır.

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

BİNOCRİT 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 (5,9 ila 6,8 mmol/L) arasındaki istenen hemoglobin konsantrasyon aralığı elde edilinceye kadar, doz haftada 3 kez 25 IU/kg oranında artırılır veya azaltılır (bu, en az dört haftalık aşamalarla yapılmalıdır).

İdame fazı:

Hemoglobin değerlerini, 9,5 g/dL ila 11 g/dL (5,9 ila 6,8 mmol/L) arasındaki istenen hemoglobin konsantrasyon aralığında tutmak amacıyla uygun doz ayarlaması yapılmalıdır.

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

Başlangıçtaki hemoglobin düzeyleri çok düşük (< 6,8 g/dL veya < 4,25 mmol/L) olan pediatrik hastalar, başlangıçtaki hemoglobin düzeyi daha yüksek (> 6,8 g/dL veya > 4,25 mmol/L) olan hastalara kıyasla daha yüksek idame dozlarına gereksinim duyabilirler.

Diyaliz başlangıcı veya periton diyalizi öncesi kronik böbrek yetmezliği hastalarında anemi:

Diyaliz başlangıcından önce veya periton diyalizi öncesi anemi bulunan kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda epoetin alfanın güvenlik ve etkililiği belirlenmemiştir. Bu popülasyonlarda epoetin alfanın subkütan yolla uygulanarak kullanımı için mevcut veriler Bölüm 5.1'de tanımlanmıştır, ancak ilaç dozajı için herhangi bir öneri yapılamamaktadır.

Uygulama şekli:

Tıbbi ürünü kullanmadan veya uygulanmadan önce alınacak önlemler:

Kullanmadan önce, oda sıcaklığına gelinceye kadar (15-30 dakika) beklenmelidir.

Parenteral yoldan verilen herhangi bir ilaç için olduğu gibi, enjeksiyon çözeltisi uygulama öncesinde partikül ve renk değişimi açısından incelenmelidir.

BİNOCRİT steril, ancak koruyucu bulundurmeyen bir ürün olup tek kullanım içindir. Gereken miktarda uygulanmalıdır.

Erişkin kronik böbrek yetmezliği hastalarında semptomatik aneminin tedavisi

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

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

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

BİNOCRİT, subkütan enjeksiyon şeklinde uygulanmalıdır.

Hemodiyalize giren pediatrik kronik böbrek yetmezliği hastalarında semptomatik aneminin tedavisi

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

Intravenöz uygulama

Toplam doza bağlı olarak, en az bir ila beş dakika içinde verilmelidir. Hemodiyaliz hastalarında, diyaliz seansı sırasında diyaliz hattındaki uygun bir venöz giriş yoluyla bir bolus enjeksiyonu uygulanabilir. Alternatif olarak, enjeksiyon, diyaliz seansının sonunda fistül iğne borusu yoluyla uygulanabilir, ardından 10 mL izotonik tuzlu su verilerek boru yıkanır ve ürünün yeterli derecede dolaşıma enjeksiyonu sağlanır.

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

BİNOCRİT intravenöz infüzyon ile ya da diğer ilaç çözeltileri ile birlikte uygulanmamalıdır.

Subkütan uygulama

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

Enjeksiyonlar, ekstremitelere veya anterior abdominal duvara uygulanmalıdır.

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

BİNOCRİT'in karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalardaki güvenliliği belirlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

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

Geriatrik popülasyon:

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

4.3. Kontrendikasyonlar

- Epoetin alfa ya da 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'nın (Eritropoez Stimüle Edici Ajanlar) kullanılmasının morbitide ve mortaliteyi artırdığı gözlenmiştir. Bu nedenle; kanser, kansere bağlı ve kanser kemoterapisine bağlı anemilerde ESA (epoetin alfa, epoetin beta, darbepoetin alfa ve benzeri ajanlar) kontrendikedir.
- BİNOCRİT verilen hastalarda otolog kan bağıışı öncesi programları ile ilişkili tüm kontrendikasyonlara dikkat edilmelidir.
- Majör elektif ortopedik cerrahi planlanan ve bir otolog kan bağıışı öncesi programa katılmayan hastalarda, BİNOCRİT 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 ENFARKTÜSÜ, İNME, VENÖZ TROMBOEMBOLİZM, VASKÜLER GİRİŞ YOLU TROMBOZU VE TÜMÖR PROGRESYONU VE NÜKSETMESİ RİSKİNİ ARTIRIR.

Kronik böbrek hastalarında eritropoez-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 artışına dikkatli olunmalıdır.

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

Genel:

BİNOCRİT tedavisine başlanmadan önce kan basıncı yeterli bir şekilde kontrol edilmelidir. BİNOCRİT kullanan tüm hastalarda kan basıncı yakından takip edilmeli ve gerekli olduğunda kontrol edilmelidir. BİNOCRİT, tedavi edilemeyen, yetersiz bir şekilde tedavi edilen veya zayıf bir şekilde kontrol edilebilen hipertansiyon varlığında dikkatli kullanılmalıdır. Muhtemel bir uyarı sinyali olarak baş ağrılarında bir artış veya olağan dışı baş ağrıları gelişimine özel bir dikkat sarf edilmelidir. BİNOCRİT tedavisi sırasında antihipertansif tedaviye başlamak veya bu tedaviyi artırmak gerekli olabilir. Kan basıncı kontrol edilemiyorsa, BİNOCRİT tedavisi kesilmelidir.

Epoetin alfa tedavisi sırasında, tedavi öncesinde normal veya düşük kan basıncı olan hastalarda, acil doktor müdahalesi veya yoğun bakım gerektiren ensefalopati hipertansif kriz ve nöbetler meydana gelmiştir. Bu durumun muhtemel belirtisi olan, aniden saplanmış tarzda migren benzeri baş ağrılarına özel dikkat gösterilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Epoetin alfa, epilepsi, nöbet hikayesi veya merkezi sinir sistemi enfeksiyonları ve beyin metastazı gibi nöbet aktivitesine yatkınlığı olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Epoetin alfa, kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda epoetin alfanın güvenliliği belirlenmemiştir.

Epoetin tedavisi ile ilişkili yaşamı tehdit eden ya da ölümcül olabilen Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekrozu (TEN) da içeren ciddi kütanöz yan etkiler raporlanmıştır. Uzun etkili epoetinler ile daha ciddi olgular gözlenmiştir.

Epoetin alfa reçetelendirildiğinde hastalar herhangi bir cilt reaksiyonu belirti ve semptomları konusunda bilgilendirilmeli ve yakından takip edilmelidir. Belirti ve semptomlar bu reaksiyonları işaret ediyorsa, epoetin alfa tedavisi derhal kesilmeli ve alternatif tedavi değerlendirilmelidir.

BİNOCRİT kullanımına bağlı olarak hastada SJS veya TEN gibi ciddi kütanöz cilt reaksiyonu gelişirse, bu hastalara hiçbir zaman BİNOCRİT tedavisi uygulanmamalıdır.

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

ESA'lar ile tedavi gören hastalarda trombotik vasküler olay (TVO) sıklığında artış gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bu olaylar şunları içermektedir: Derin venöz trombozu, pulmoner emboli, retinal tromboz ve miyokard infarktüsü gibi venöz ve arteriyel tromboz ve emboli (bazılarında fatal sonuçlarında olduğu). Ek olarak, serebral infarktüs, serebral hemoraji ve geçici iskemik atakları da içeren serebrovasküler olaylar da raporlanmıştır.

Obesite ve derin venöz trombozu, pulmoner emboli ve serebrovasküler olay gibi daha önceden trombotik vasküler olay geçmişi gibi risk faktörleri bulunan hastalarda, raporlanan bu trombotik vasküler olay riski epoetin alfa ile tedavinin sağlayacağı yararlar göre dikkatlice değerlendirilmelidir.

Hedef endikasyon kullanımında yüksek hemoglobin seviyeleri bulunan hastaların tedavisinde kullanıldığında tüm hastaların hemoglobin seviyeleri olası artan tromboembolik olaylar riski ve de fatal sonuçlar açısından yakından takip edilmelidir.

Epoetin alfa tedavisi sırasında trombosit sayısında normal sınırlar içinde doza bağlı orta derecede bir artış olabilir. Bu durum, devam eden tedavi sırasında geriler. Buna ek olarak, normal aralığın üzerinde trombositemi bildirilmiştir. Tedavinin ilk 8 haftası boyunca trombosit sayısının düzenli olarak takip edilmesi önerilmektedir.

Epoetin alfa tedavisine başlamadan ve dozun artırılmasına karar verilmeden önce diğer tüm anemi nedenleri (demir, folik asit veya B₁₂ vitamini eksikliği, alüminyum intoksikasyonu, enfeksiyon veya enflamasyon, kan kaybı, hemoliz ve herhangi bir kemik iliği fibrozu) göz önünde bulundurulmalı ve tedavi edilmelidir. Olguların çoğunda hematokrit değerlerinin yükselmesiyle birlikte serum ferritin değerleri düşmektedir. Bundan dolayı, serum ferritin düzeyleri 100 ng/mL'nin altında olan kronik böbrek yetmezliği hastalarında, örnek olarak, oral yolla günde 200-300 mg demir takviyesi (Pediatrik hastalar için 100-200 mg/gün) önerilmektedir. BİNOCRİT'e optimum yanıtı sağlayabilmek amacıyla, demir depolarında yeterince demir bulunması temin edilmeli ve gerekirse demir takviyesi verilmelidir.

Epoetin alfa ile tedavi edilen hastalarda çok seyrek olarak porfirianın şiddetlendiği gözlenmiştir. Epoetin alfa, porfiriya bulunan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Eritropoez-stimüle edici ajanların (ESA'lar) izlenebilirliğini geliştirmek için, uygulanan ESA'nın ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir (belirtilmelidir). Hastalar bir ESA'dan diğerine sadece uygun bir gözetim altında geçirilmelidir.

Saf Kırmızı Hücre Aplazisi (SKHA):

Tedaviden aylar veya yıllar sonra çoğunlukla kronik böbrek yetmezliği hastalarında olmak üzere, antikorların aracılık ettiği saf kırmızı hücre aplazisi bildirilmiştir.

Interferon ve ribavirin ile tedavi edilen hepatit C hastalarında, eş zamanlı olarak epoetinler kullanıldığında SKHA vakaları rapor edilmiştir. Hepatit C ile ilişkili anemi tedavisinde epoetinlerin kullanımı bulunmamaktadır.

Hemoglobinde düşme (ayda 1 ila 2 g/dL ya da 0,62 ila 1,25 mmol/L düşme) ile birlikte transfüzyon gereksiniminin artması şeklinde tanımlanan ani etkinlik azalması gelişen hastalarda retikülosit sayımı yapılmalı ve nedenleri (örneğin demir, folik asit ya da B₁₂ vitamini eksikliği, alüminyum intoksikasyonu, enfeksiyon ya da enflamasyon, kan kaybı ve hemoliz) araştırılmalıdır.

Nedeni belirlenemeyen hemoglobin sayısında azalma ve retikülosit sayılarında düşme ile ilişkili şiddetli anemi gelişiminde BİNOCRİT tedavisi hemen kesilmeli ve anti-eritropoietin antikor testi yapılmalıdır. SKHA teşhisi için bir kemik iliği incelemesi dikkate alınmalıdır.

Çapraz reaksiyon riski nedeniyle diğer ESA tedavileri başlatılmamalıdır.

Erişkin ve pediyatrik kronik böbrek yetmezliği hastalarında semptomatik anemi tedavisi:

Epoetin alfa ile tedavi edilen kronik böbrek yetmezliği hastalarında hemoglobin düzeyleri stabil bir düzeye ulaşılan kadar düzenli olarak ölçülmeli ve ölçümler daha sonra periyodik olarak sürdürülmelidir.

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında, hemoglobindeki artış hızı yaklaşık olarak ayda 1 g/dL (0,62 mmol/L) olmalı ve hipertansiyondaki artış riskini en düşük seviyeye indirmek için ayda 2 g/dL'yi (1,25 mmol/L) aşmamalıdır.

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında idame hemoglobin konsantrasyonu Bölüm 4.2'de önerilen hedef hemoglobin konsantrasyonunun üst sınırını geçmemelidir. Klinik çalışmalarda ESA'ların 12 g/dL'nin (7,5 mmol/L) üzerinde hemoglobin seviyesi elde etmek için uygulandığında ölüm ve ciddi kardiyovasküler olaylar riskinde artış gözlemlenmiştir.

Kontrollü klinik çalışmalarda, hemoglobin konsantrasyonunun anemi semptomlarının kontrol altına alınması ve kan transfüzyonunun önlenmesi için gerekli düzeyin üstünde artış gösterecek şekilde epoetin uygulanmasında anlamlı yararlar görülmemiştir.

Kronik böbrek hastalarında ESA (eritropoez-stimüle edici ajan) tedavisine 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.

Kontrollü klinik çalışmalarda, hemoglobin konsantrasyonunun anemi semptomlarının kontrol altına alınması ve kan transfüzyonunun önlenmesi için gerekli düzeyin üstünde artış gösterecek şekilde epoetin uygulanmasında anlamlı yararlar görülmemiştir.

Yüksek kümülatif epoetin dozları mortalite, ciddi kardiyovasküler ve serbrovasküler olaylar riskini artırdığından, kronik böbrek yetmezliği hastalarında BİNOCRİT dozlarının artırılırken dikkatli olunmalıdır. epoetinlere yetersiz yanıt veren hastalarda, yetersiz yanıt için alternatif açıklamalar düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1).

Subkütan enjeksiyon yoluyla epoetin alfa ile tedavi edilen kronik böbrek yetmezliği hastaları, daha önce bu tedaviye yanıt vermiş olan hastalarda epoetin alfa tedavisine yanıt alınamaması veya alınan yanıtın azalması olarak tanımlanan etkililik kaybı için düzenli olarak izlenmelidir. Bu, epoetin alfa dozajındaki artışa rağmen hemoglobin düzeyinde sürekli bir azalma ile karakterize edilir (bkz. Bölüm 4.8).

Epoetin alfanın daha fazla uzatılmış doz aralıkları (haftada bir kezden fazla) bulunan bazı hastalarda yeterli hemoglobin seviyeleri sürdürülemez (bkz. Bölüm 5.1) ve epoetin alfa dozunda bir artış gerektirebilir. Hemoglobin seviyeleri düzenli olarak kontrol edilmelidir.

Özellikle hipotansiyona eğilimli ya da arteriyovenöz fistülünde komplikasyon (stenoz, anevrizma gibi) gelişen hemodiyaliz hastalarında şant trombozları ortaya çıkmıştır. Bu hastalarda şantın erken revizyonu ve örnek olarak asetilsalik asit uygulanması ile tromboz profilaksisi önerilmektedir.

İzole olgularda nedenselliği belirlenemeyen hiperkalemi gözlemlenmiştir. Kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalarda serum elektrolitleri izlenmelidir. Serum potasyum düzeyinin yükseldiği (ya da artmakta olduğu) saptanırsa, hiperkaleminin tedavisine ilave olarak hiperkalemi düzeltilene kadar BİNOCRİT kullanımının kesilmesi düşünülmelidir.

Hematokritteki bir artışın sonucu olarak BİNOCRİT kullanan hemodiyaliz hastalarında diyaliz sırasında sıklıkla heparin dozunun artırılması gerekir. Heparinizasyon optimum değilse diyaliz sisteminde oklüzyon (tıkanma) olasılığı vardır.

Bugüne kadar elde edilen bilgilere göre hemodiyalize henüz girmemiş böbrek yetmezliği bulunan erişkin hastalarda aneminin epoetin alfa ile düzeltilmesi böbrek yetersizliğinin ilerleme hızını artırmamaktadır.

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

Bu tıbbi ürünün her mL'si 1 mmol'den (23 mg) daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez". Bu nedenle sodyuma bağlı herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Epoetin alfa ile tedavinin diğer ilaçların metabolizmalarını değiştirdiğini gösteren kanıt bulunmamaktadır. Eritropoezi azaltan ilaçlar, epoetin alfaya yanıtı da azaltabilir.

Siklosporin eritrositlere bağlandığından, ilaç etkileşim potansiyeli bulunmaktadır. Epoetin alfa, siklosporinle aynı anda veriliyorsa, kan siklosporin düzeyleri izlenmeli ve hematokrit değeri yükseldikçe siklosporin dozu ayarlanmalıdır.

Epoetin alfa ile granülosit koloni uyarıcı faktör (G-CSF) ya da granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF) arasında hematolojik farklılaşma ya da tümör biyopsi numunelerinde *in vitro* proliferasyon ile ilgili bir etkileşime dair hiçbir kanıt bulunmamaktadır.

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

Gebelik dönemi

BİNOCRİT'in gebe kadınlarda kullanımına ait veri bulunmamakta ya da kısıtlı veri bulunmaktadır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, reproduktif toksisite göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3).

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.

Sonuç olarak, BİNOCRİT gebelik sırasında ancak potansiyel yarar fetus için potansiyel riske ağır bastığında kullanılmalıdır. Otolog kan donasyon programına katılan gebe cerrahi hastalarda BİNOCRİT kullanımı önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Epoetin alfanın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. BİNOCRİT emziren kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da BİNOCRİT tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve BİNOCRİT tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Otolog kan donasyon programına katılan emziren cerrahi kadın hastalarda BİNOCRİT kullanımı önerilmemektedir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Epoetin alfanın kadın ve erkeklerde fertilite üzerine potansiyel etkilerinin değerlendirildiği çalışmalar mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkilerin değerlendirildiği herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. BİNOCRİT'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerine etkisi ihmal edilebilir düzeydedir veya hiç yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Epoetin alfa ile tedavi sırasında en sık görülen yan etki kan basıncında doza bağlı bir yükselme veya mevcut hipertansiyonun şiddetlenmesidir. Özellikle tedavinin başlangıcında kan basıncının izlenmesi gerekebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Epoetin alfanın klinik çalışmaları sırasında görülen yaygın yan etkiler ishal, mide bulantısı, kusma, yüksek ateş ve baş ağrısıdır. Grip benzeri hastalık özellikle tedavinin başlangıcında görülebilir.

Hemodiyalize henüz girmemiş böbrek yetmezliği bulunan erişkin hastalarda uzatılmış aralıklı dozlama çalışmalarında üst solunum yolu tıkanıklığı, burun tıkanıklığı ve nazofarenjit içeren solunum yolu tıkanıklıkları bildirilmiştir.

ESA'lar ile tedavi gören hastalarda trombotik vasküler olay (TVO) sıklığında artış gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Epoetin alfanın genel güvenlik profili, toplamda 3417 hastanın bulunduğu 25 randomize, çift-kör, plasebo veya standart tedavi kontrollü klinik çalışmadaki 2094 anemi hastasında değerlendirilmiştir. 4 kronik böbrek yetmezliği çalışmasında (prediyalizde 2 çalışma [N = 131 kronik böbrek yetmezliği olan gönüllü] ve diyalizde 2 çalışma [N = 97 kronik böbrek yetmezliği olan gönüllü]) kronik böbrek yetmezliği olan 228 hasta, kemoterapinin neden olduğu anemi için 16 çalışmada kanserli 1404 hasta, otolog kan donasyon için 2 çalışmada 147 hasta, cerrahi operasyon öncesi dönemdeki 1 çalışmada 213 hasta ve 2 MDS çalışmasındaki 102 hasta epoetin alfa ile tedavi görmüştür. Bu çalışmalarda epoetin alfa ile tedavi gören hastaların %1'den fazlasında görülen yan etkiler aşağıda listelenmiştir.

Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:

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

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Saf kırmızı hücre aplazisi³, trombositemi

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Aşırı duyarlılık³

Seyrek: Anafilaktik reaksiyon³

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperkalemi¹

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Konvülsiyon

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Ven ve arteriyel tromboz², hipertansiyon

Bilinmiyor: Hipertansif kriz³

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Öksürük

Yaygın olmayan: Solunum yolunda tıkanıklık

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Diyare, bulantı, kusma

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Yaygın olmayan: Ürtiker³

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem³

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji, kemikte ağrı, miyalji, ekstremitelerde ağrı

Konjenital ve kalıtsal/genetik hastalıkları

Seyrek: Akut porfiriya³

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Pireksi

Yaygın: Üşüme, grip benzeri hastalıklar, enjeksiyon bölgesi reaksiyonu, periferik ödem

Bilinmiyor: İlaç etkisizliği³

Araştırmalar

Seyrek: Anti-eritropoietin antikoru pozitif

¹ Diyalizde yaygın

² Derin ven trombozu, pulmoner emboli, retinal tromboz, arteriyel tromboz (miyokard infarktüs dahil), serebrovasküler olaylar (serebral damar tıkanıklığı ve serebral kanama dahil), geçici iskemik ataklar ve şant trombozu (diyaliz teçhizatı dahil) ve arteriyovenöz şant anevrizmaları dahilindeki tromboz gibi fatal veya fatal olmayan arteriyel ve venöz olayları içermektedir.

³ Aşağıdaki bölümde ve/veya Bölüm 4.4'te anlatılmaktadır.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Döküntü (ürtiker dahil) , anafilaktik reaksiyonlar ve anjiyonörotik ödem durumlarını içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Kan basıncı normal ya da önceden düşük olan hastalarda da epoetin alfa tedavisi süresince acil doktor müdahalesi ve tıbbi bakım gerektiren, ensefalopati ve nöbetlerle seyreden hipertansif krizler görülmüştür. Muhtemel uyarı sinyali olarak aniden saplanan migren benzeri baş ağrılarına özellikle dikkat edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Antikorların aracılık ettiği saf kırmızı hücre aplazisi tedaviden aylar veya yıllar sonra çok seyrek olarak (yılda 10.000 vakada 1'den az) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Epoetin tedavisi ile birlikte yaşamı tehdit eden ya da ölümcül olabilen Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekrozu (TEN) da içeren ciddi kütanöz yan etkiler raporlanmıştır (bkz. Bölüm 4.4).

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

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli çalışmada 4 (%4,7) gönüllüde TVO'lar (ani ölüm, iskemik inme, embolizm ve flebit). Tüm TVO'lar epoetin alfa grubunda görülmüş ve çalışmanın ilk 24 haftası içerisinde meydana gelmiştir. Bunların üçü doğrulanmış TVO'lar olup, geride kalan olayda (ani ölüm) tromboembolik olay teyit edilmemiştir. İki gönüllüde önemli risk faktörleri (atrial fibrilasyon, kalp yetmezliği ve tromboflebit) mevcuttu.

Hemodiyalizdeki kronik böbrek yetmezliği olan pediatrik popülasyon

Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde kronik böbrek yetmezliği olan pediatrik hastaların hemodiyalize maruz kalması sınırlıdır. Bu hasta topluluğunda, yukarıdaki tabloda belirtilmemiş, pediatriye özgü advers reaksiyonlar ya da altta yatan hastalığa atfedilemeyen advers reaksiyonlar bildirilmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli 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

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik group: Diğer antianemik preparatlar, hematopoetik ilaçlar

ATC kodu: B03XA01

BİNOCRİT bir biyobenzer üründür.

Etki mekanizması:

Eritropoietin (EPO), hipoksiye cevaben primer olarak böbreklerde üretilen bir glikoprotein hormondur ve kırmızı kan hücresi (KKH) üretiminde önemli bir düzenleyicidir. EPO, tüm alyuvar gelişim fazlarına dahil olur ve esas etkisi alyuvar prekürsörleri seviyesindedir. EPO'nun hücre yüzeyi reseptörüne bağlanmasının ardından apoptoz ile girişim yapan sinyal iletim yollarını aktive eder ve alyuvar hücre proliferasyonunu uyarır.

Çin Hamster Over (CHO) hücre dizisinde üretilmiş olan rekombinant insan EPO (epoetin alfa), insan üriner EPO ile aynı olan 165 amino asit dizisine sahip olup fonksiyonel tayinlere dayanarak ikisi ayırt edilemez. Eritropoietinin görünür molekül ağırlığı 32.000 ile 40.000 dalton arasındadır.

Eritropoietin, primer olarak kırmızı kan hücre üretimini uyaran bir büyüme faktörüdür. Eritropoietin reseptörleri, çeşitli tümör hücrelerinin yüzeylerinde de bulunabilir.

Farmakodinamik etkiler:

Sağlıklı gönüllüler:

Epoetin alfanın tek dozlarından (subkütan olarak 20.000 IU ila 160.000 IU) sonra, farmakodinamik belirteçler için doza bağımlı bir yanıt gözlenmiş olup incelenen bu belirteçler

şunları içermektedir: Retikülositler, KKH'leri ve hemoglobin. Retikülositlerdeki yüzde değişimi için pik ve taban çizgisine geri dönüşün olduğu belirli bir konsantrasyon-zaman profili gözlenmiştir. Genel olarak, tüm farmakodinamik belirteçler doğrusal olarak artmış olup maksimum yanıt en yüksek doz seviyelerinde gözlenmiştir.

Başka farmakodinamik çalışmalar, haftada bir defa alınan 40.000 IU ile haftada üç defa alınan 150 IU/kg'ı karşılaştırmıştır. Konsantrasyon-zaman profillerindeki farklılıklara rağmen bu dozlar için farmakodinamik yanıt (retikülositler, hemoglobin ve toplam KKH'lerdeki yüzdesel değişiklik şeklinde ölçülen) benzerdir. Ek çalışmalar, haftada bir alınan 40.000 IU epoetin alfa rejimi ile subkutan olarak haftada iki defa alınan 80.000 ila 120.000 IU dozlarını karşılaştırmıştır. Genel olarak, sağlıklı gönüllülerde yapılan bu farmakodinamik çalışma sonuçlarına dayanarak, haftada bir defa alınan 40.000 IU doz rejiminin, haftada iki defa uygulanana göre, haftada bir ile haftada iki defa rejimlerindeki retikülosit üretimde gözlenen benzerliklere rağmen, KKH üretiminde daha etkin olduğu düşünülmektedir.

Kronik böbrek yetmezliği (KBY):

Epoetin alfa diyalize giren ve düzenli diyalize ihtiyacı olmayan KBY'li anemik hastalarda eritropoezi stimüle eder. Epoetin alfa 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. Hemoglobin cevabı, hastalar arasında değişiklik gösterir ve demir depoları ve eşzamanlı tıbbi problemlerin varlığından etkilenebilir.

Klinik etkililik ve güvenlik:

Kronik böbrek yetmezliği:

Epoetin alfa, hemodiyaliz ve pre-diyaliz hastalarını içeren kronik böbrek yetmezliği olan yetişkin anemi hastalarının yer aldığı klinik çalışmalarda anemiyi tedavi etmek ve hematokriti %30-36 hedef konsantrasyonunda tutmak için incelenmiştir.

Haftada üç defa 50 ila 150 IU/kg arasında başlangıç dozunun alındığı klinik çalışmalarda, tüm hastaların yaklaşık %95'inde hematokritte klinik önemi olan bir artış olmuştur. Yaklaşık iki aylık bir tedavinin ardından neredeyse tüm hastalar transfüzyona bağımlı olmaktan kurtulmuştur. Hematokritte hedef aralığına gelindiği zaman, her bir hasta için idame dozu bireyselleştirilmiştir.

Yetişkin diyaliz hastalarında yürütülen en büyük üç klinik çalışmada, hematokriti %30-36 düzeyinde korumak için gerekli medyan idame dozu haftada üç defa uygulanan yaklaşık 75 IU/kg'dır.

Kronik böbrek yetmezliği olan hemodiyaliz hastalarında yapılan çift-kör, plasebo kontrollü, çok merkezli, yaşam kalitesi çalışmasında, altı aylık tedaviden sonra yorgunluk, fiziksel semptomlar, ilişkiler ve depresyon (Kidney Disease Questionnaire) ölçülürken plasebo grubuyla karşılaştırıldığında epoetin alfa ile tedavi edilen hastalarda klinik ve istatistiksel olarak iyileşme gösterilmiştir. Epoetin alfa ile tedavi edilen gruptaki hastalar ayrıca açık-etiketli uzatılmış çalışmasına da kayıt olmuştur. Bu çalışmada, ilave 12 ay daha tedavi uygulandığında yaşam kalitelerindeki iyileşmeler gösterilmiştir.

Diyalize girmemiş böbrek yetmezliği olan yetişkin hastalar:

Epoetin alfa ile tedavi gören, diyalize girmemiş kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, ortalama tedavi süresi yaklaşık beş aydır. Bu hastalar, diyalizdeki hastaların epoetin alfa tedavisine cevaplarına benzer bir şekilde yanıt vermiştir. Epoetin alfa

intravenöz veya subkütan yolla uygulandığı zaman, diyalize girmemiş kronik böbrek yetmezliği olan hastalarında hematokritte doza bağımlı ve sürekli bir artış gözlenmiştir. Epoetin alfa bu iki yoldan biriyle uygulandığında da hematokritte benzer artış oranları elde edilmiştir. Ayrıca, haftada 75 ila 150 IU/kg arasındaki epoetin alfa dozlarının hematokritleri altı haftaya kadar %36 ila %38 arasında koruduğu da gösterilmiştir.

Epoetin alfanın uzatılmış dozlama aralıklı iki çalışmasında (haftada 3 defa, haftada bir defa, 2 haftada bir defa ve 4 haftada bir defa), daha uzun dozlama aralığı olan hastalarda yeterli hemoglobin seviyeleri korunamamış ve protokolde tanımlı hemoglobin çekilme kriterine ulaşılmıştır (haftada bir defa grubunda %0, 2 haftada bir defa grubunda %3,7 ve 4 haftada bir defa grubunda %3,3).

Randomize prospektif bir çalışma, diyalize girmeyen kronik böbrek yetmezliği olan 1432 anemi hastasını değerlendirmiştir. Hastalara 13,5 g/dL'lik bir hemoglobin idame dozunu (tavsiye edilen hemoglobin konsantrasyon seviyesinin üzerinde) hedefleyen bir epoetin alfa tedavisi uygulanmıştır. Daha yüksek hemoglobin grubundaki 715 hastanın 125'inde (%18) ve daha düşük hemoglobin grubunda ise 717 hastadan 97'sinde (%14), majör kardiyovasküler olay (ölüm, miyokard infarktüs, inme ve konjestif kalp yetmezliği nedeniyle hastaneye yatma) meydana gelmiştir (risk oranı [HR] 1,3, %95 CI: 1,0, 1,7, p = 0,03).

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında (diyalizde olan, diyalizde olmayan, diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda), ESA'ların klinik çalışmaları üzerine toplu post-hoc analizler gerçekleştirilmiştir. Diyabet veya diyaliz durumundan bağımsız olarak yüksek, giderek artan ESA dozlarıyla ilişkili nedenlere bağlı mortalite, kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylar için tüm artmış risk tahminlerine yönelik bir eğilim gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4).

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

Epoetin alfanın, düşük ve orta-1 riskli MDS bulunan erişkin anemik gönüllülerdeki etkililik ve güvenliliği, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışma ile değerlendirilmiştir.

Gönüllüler, tarama sırasında serum eritropoietin (sEPO) düzeyi ve önceki transfüzyon durumunda göre tabakalandırılmıştır. < 200 mU/mL tabakasına ait temel başlangıç karakteristikleri aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Taramada sEPO < 200 mU/mL olan Gönüllülerin Temel Karakteristikleri

	Epoetin alfa	Randomize	Plasebo
Toplam (N) ^b	85 ^a		45
Taramada sEPO < 200 mU/mL (N)	71		39
Hemoglobin (g/l)			
N	71		39
Ortalama	92,1 (8,57)		92.1 (8.51)
Medyan	94.0		96.0
Aralık	(71, 109)		(69, 105)
Ortalama için %95 GA	(90,1 , 94,1)		(89,3 , 94,9)
Transfüzyonlardan önce			
N	71		39
Evet	31 (%43,7)		17 (%43,6)
≤ 2 RBC Ünitesi	16 (%51,6)		9 (%52,9)
>2 and ≤4 RBC Ünitesi	14 (%45,2)		8 (%47,1)
>4 RBC Ünitesi	1 (%3,2)		0
Hayır	40 (%56,3)		22 (%56,4)

^a bir gönüllüde sEPO verisi yoktu

^b ≥ 200 mU/ml’lik katmanda epoetin alfa grubunda 13, plasebo grubunda ise 6 gönüllü yer almıştır

Eritroid yanıtı, Uluslararası Çalışma Grubunun (IWG) 2006 kriterlerine göre başlangıçtan itibaren ≥ 1,5 g/dL’lik hemoglobin artışı veya transfüze edilen RBC ünitelerinde başlangıçtan 8 hafta öncesi ile karşılaştırılan, 8 hafta boyunca en az 4 ünitelik mutlak sayısı ile azalma ve en az 8 haftalık bir yanıt süresi olarak tanımlanmıştır.

Çalışmanın ilk 24 haftası sırasında eritroid yanıtı, plasebo grubundaki gönüllülerin 2/45’ine (%4,4) kıyasla epoetin alfa grubundaki gönüllülerin 27/85’i (%31,8) tarafından gösterilmiştir (p < 0,001). Yanıt veren gönüllülerin tümü, tarama sırasında sEPO < 200 mU/mL’li katman içerisinde yer almıştır. Söz konusu katmanda, daha önce transfüzyon almış olan 7/31 (%22,6) gönüllüye kıyasla daha önce transfüzyon uygulanmamış olan gönüllülerin 20/40’ı (%50), ilk 24 hafta içerisinde eritroid yanıtı sergilemiştir (önceden transfüzyon almış olan iki gönüllü, primer sonlanım noktasına, başlangıçtan önceki 8 hafta ile karşılaştırıldığında her 8 haftada bir en az 4 ünitelik mutlak sayı ile transfüze edilen RBC ünitelerindeki düşüşe dayanarak ulaşmıştır).

Başlangıçtan itibaren birinci transfüzyona kadar geçen medyan süre, plaseboya kıyasla epoetin alfa grubunda istatistiksel anlamlı olarak daha uzundu (49'a karşılık 37 gün; $p = 0,046$). 4 haftalık tedavinin ardından ilk transfüzyona kadar geçen süre, epoetin alfa grubunda daha da artmıştı (142'ye karşılık 50 gün, $p = 0,007$). Epoetin alfa grubunda transfüze edilen gönüllülerin yüzdesi, aynı dönemler içerisindeki transfüzyon oranı %48,9'dan %54,1'e yükselmiş olan plasebo grubuyla karşılaştırıldığında, başlangıçtan önceki 8 hafta içerisinde %51,8'den, 16 ila 24. haftalar arasında %24,7'ye gerilemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Kronik böbrek yetmezliği:

Epoetin alfa, hemodiyalizdeki KBY'li pediyatrik hastaların olduğu açık-etiketli, randomize olmayan, açık doz aralıklı, 52 haftalık bir klinik çalışmada değerlendirilmiştir. Çalışmaya alınan hastaların medyan yaşı 11,6 yıldır (0,5 ila 20,1 yıl arasında).

Hemoglobinde ayda 1 g/dL artış elde etmek için, epoetin alfa 4 haftalık aralıklarda diyalizden sonra 2 ila 3'e bölünmüş dozlarda intravenöz olarak haftada 75 IU/kg dozunda (haftada maksimum 300 IU/kg) uygulanmıştır. İstenilen hemoglobin konsantrasyon aralığı 9,6 ila 11,2 g/dL'dir. Hastaların yüzde seksen birinde hemoglobin konsantrasyon seviyesine ulaşılmıştır. Hedefe olan ortalama süre 11 haftadır ve hedefteki medyan doz haftada 150 IU/kg'dır. Hedefe ulaşan hastalardan %90'ındaki doz rejimi haftada 3 defadır.

52 haftadan sonra, hastaların %57'si çalışmada kalmış olup haftada ortalama 200 IU/kg dozunu almıştır.

Çocuklarda subkütan yolla uygulamayla ilgili klinik veriler sınırlıdır. 5 küçük, açık etiketli, kontrolsüz çalışmada (hasta sayısı 9-22 aralığında toplam $N=72$), epoetin alfa 100 IU/kg /hafta ila 150 IU/kg/hafta başlangıç dozlarında, 300 IU/kg/haftaya kadar artırma imkanı ile birlikte, deri altına uygulanmıştır. Bu çalışmalarda çoğu hasta, prediyaliz hastası ($N = 44$); 27 hasta periton diyalizi, 2 hasta da yaşları 4 ay ile 17 yıl arasında değişen hemodiyaliz hastası idi. Genel olarak, bu çalışmalar metodolojik kısıtlılıklara sahiptir, fakat tedavi yüksek hemoglobin seviyelerine doğru pozitif eğilimlerle ilişkilidir. Beklenmeyen advers olaylar bildirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.2).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Subkütan enjeksiyondan sonra serum epoetin alfa seviyeleri dozdan 12 ila 18 saat sonra doruk noktasına ulaşır. Subkütan olarak haftada 600 IU/kg'lık çoklu doz uygulamasının ardından birikme olmamıştır.

Sağlıklı gönüllülerde subkütan enjektabl epoetin alfanın mutlak biyoyararlanımı yaklaşık %20'dir.

Dağılım:

Sağlıklı gönüllülerde 50 ve 100 IU/kg'lık intravenöz dozlardan sonra ortalama dağılım hacmi 49,3 mL/kg'dır. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda epoetin alfanın intravenöz uygulamasının ardından dağılım hacmi, sırasıyla tek dozlamadan sonra (12 IU/kg) 57-107 mL/kg ve çoklu dozlamadan sonra (48-192 IU/kg) 42-64 mL/kg arasında değişmiştir. Bu nedenle, dağılım hacmi, plazma hacminden kısmen daha fazladır.

Biyotransformasyon:

Veri yoktur.

Eliminasyon:

İntravenöz olarak çoklu doz uygulamasının ardından epoetin alfa yarılanma ömrü sağlıklı gönüllülerde yaklaşık olarak 4 saattir.

Subkütan yol için yarılanma ömrünün sağlıklı gönüllülerde yaklaşık 24 saat olduğu tahmin edilmektedir.

Sağlıklı gönüllülerde haftada üç kez 150 IU/kg ve haftada bir kez 40.000 IU dozlama rejimlerinin ortalama kararlı durum klirens (CL/F) değeri, sırasıyla 31,2 ve 12,6 mL/saat/kg'dır. Anemik kanser hastalarında haftada üç kez 150 IU/kg ve haftada bir kez 40.000 IU doz rejimlerinin CL/F değeri, sırasıyla 45,8 ve 11,3 mL/saat/kg'dır. Sağlıklı gönüllülerdeki değerlerle karşılaştırıldığında, siklik kemoterapi alan kanserli anemik hastalarının çoğunda, subkütan olarak uygulanan haftada bir 40.000 IU ve haftada üç kez 150 IU/kg dozları sonrasında CL/F değeri daha düşüktür.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Sağlıklı gönüllülerde, haftada 3 defa 150 ve 300 IU/kg dozunun intravenöz uygulamasının ardından serum epoetin alfa konsantrasyonlarında dozla orantısız artış gözlenmiştir. 300 ila 2400 IU/kg arasındaki subkütan epoetin alfanın tek doz uygulaması, ortalama C_{maks} ve doz arasında ve ortalama EAA ve doz arasında doğrusal bir ilişkiyle sonuçlanmıştır. Sağlıklı gönüllülerde belirgin klirens ile doz arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir.

Uzatılmış dozlama aralığını (haftada bir defa 40.000 IU ve haftada iki defa 80.000 IU, 100.000 IU ve 120.000 IU) tespit etmek için yapılan çalışmalarda, sabit fazda ortalama C_{maks} ve doz arasında ve ortalama EAA ve doz arasında, doğrusal fakat dozla orantılı olmayan bir ilişki gözlenmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

Epoetin alfanın çoklu doz intravenöz uygulamasının ardından kronik böbrek yetmezliği olan pediyatrik hastalarda raporlanan yarılanma ömrü 6,2 ila 8,7 saattir. Çocuklar ve adolesanlardaki epoetin alfanın farmakokinetik profili, yetişkinlere benzemektedir.

Yenidoğanlarda farmakokinetik veriler sınırlıdır.

7 erken doğan, çok düşük doğum ağırlıklı yeni doğan ve damar yoluyla (i.v.) eritropoietin verilmiş 10 sağlıklı yetişkin üzerinde yapılan bir çalışmada, dağılım hacminin erken doğan yeni doğanlarda sağlıklı erişkinlere göre yaklaşık 1,5 ila 2 kat daha yüksek olduğu ve böbrekten geçme hızının (klirens) erken doğan yeni doğanlarda sağlıklı erişkinlere kıyasla yaklaşık 3 kat yüksek olduğu belirtilmiştir.

Böbrek yetmezliği:

KBY'li hastalarında intravenöz uygulanan epoetin alfanın yarılanma ömrü, sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında kısmen daha uzun olup yaklaşık 5 saattir.

Farmakokinetik/farmakodinamik ilişkiler

Uygulama yolundan bağımsız olan hematolojik parametrelerde epoetin alfa doza bağlı bir etki sergiler.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Maymunlarda yapılmayan ancak köpek ve farelerde yapılan tekrarlanan dozlu toksikolojik çalışmalarda epoetin alfa tedavisi subklinik kemik iliği fibrozu ile ilişkili görülmüştür. Kemik iliği fibrozu insanlarda kronik böbrek yetmezliğinin bilinen bir komplikasyonu olup ikincil hiperparatiroidi ya da bilinmeyen faktörlerle ilişkili olabilir. Hemodiyaliz hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada 3 yıl süreyle epoetin alfa ile tedavi görmüş hastalarda kemik iliği fibrozu sıklığı epoetin alfa tedavisi almamış kontrol grubuna kıyasla artmamıştır.

Epoetin alfa, bakteriyel gen mutasyonu (Ames testi), memeli hücrelerindeki kromozom anomalileri, farelerdeki mikronükleus veya HGPRT loküsündeki gen mutasyonunu indüklemeyebilir.

Uzun süreli karsinogenisite testleri henüz yapılmamıştır. Eritropoietinlerin tümör proliferatörleri olarak önemli rol oynayıp oynamadıkları konusunda literatürde çelişkili bildirimler vardır. Bu bildirimler insan tümör numunelerindeki *in vitro* bulgulara dayanmaktadır, ancak klinik durum açısından anlamlı olup olmadığı belirsizdir.

İnsan kemik iliği hücre kültürlerinde, epoetin alfa özellikle eritropoietini stimüle eder ve akyuvar oluşumunu etkilemez. Epoetin alfanın kemik iliği hücrelerine olan sitotoksik etkileri tespit edilememiştir.

Hayvan çalışmalarında, insanlarda haftalık olarak önerilen dozun yaklaşık yirmi mislinin verilmesi durumunda epoetin alfanın fetüs vücut ağırlığını azalttığı, kemik oluşumunu geciktirdiği ve fetal ölüm oranını artırdığı gösterilmiştir. Bu değişiklikler anne kilo artışındaki azalmaya ikincil olarak değerlendirilmiştir. Belirtilen terapötik doz seviyelerinde insanlardaki önemi bilinmemektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat
Disodyum hidrojen fosfat dihidrat
Sodyum klorür
Glisin
Polisorbat 80
Enjeksiyonluk su
Hidroklorik asit 0,1 N (pH ayarlaması için)
Sodyum hidroksit 0,1 N (pH ayarlaması için)

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizlik çalışmaları yapılmadığından BİNOCRİT başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C-8°C arasında, buzdolabında saklanmalı ve nakledilmelidir.

Dondurulmamalı ve çalkalanmamalıdır.

Kullanıma hazır enjektör ışıktan korunmak için orijinal ambalajında saklanmalıdır.

Ayakta tedavi için BİNOCRİT buzdolabından çıkarılarak bir defaya mahsus olmak üzere 3 güne kadar 25°C'nin üstünde olmayan bir sıcaklıkta saklanabilir. Ürün buzdolabından

çıkarıldıktan sonra bu dönem içerisinde kullanılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Blister içinde, iğne emniyet muhafazalı veya iğne emniyet muhafazasız, teflon kaplı kauçuk piston tıpalı, kullanıma hazır enjektörler (tip I cam) 1 mL (10.000 IU) çözelti içerir. 6 enjektör içeren ambalajlar halindedir.

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

BİNOCRİT aşağıdaki durumlarda kullanılmamalı ya da atılmalıdır:

- Sıvıda renklenme ya da sıvı yüzeyinde partikül görülmesi halinde,
- Eğer mühür kırılmışsa,
- Kazara donduğunu düşünüyorsanız ya da donmuşsa,
- Buzdolabından kaynaklanan hatalarda

Önceden doldurulmuş enjektörler kullanıma hazırdır (bkz. Bölüm 4.2 – Uygulama yöntemi). Kullanıma hazır enjektör çalkalanmamalıdır. Kısmi kullanımı gerçekleştirmek için enjektörlerde kabartmalı ölçüm halkaları yer almaktadır. Her ölçüm halkası 0,1 mL’lik hacme eşdeğerdir. Ürün tek kullanımlıdır. Kullanıma hazır enjektörden gerekli ilaç miktarının enjekte edilmesinden sonra geri kalanı atılmalıdır.

İğne emniyet kilidi bulunan kullanıma hazır enjektörlerin kullanımı

İğne emniyet kilidi, enjeksiyondan sonra iğne batma yaralanmalarını engellemek için iğneyi kapatır. Bu durum, enjektörün normal işleyişini etkilemez. Piston yavaşça ve eşit kuvvetle bastırılır. Piston enjektör içinde sonuna kadar bastırılmalı ve tüm dozun uygulandığından emin olunmalıdır. Bundan sonra pistonu basılı tutulurken enjektör hastaya uygulanan yerden çıkarılır. İğne emniyet muhafazası piston serbest bırakıldığında iğneyi örtecektir.

İğne emniyet kilidi bulunmayan kullanıma hazır enjektörlerin kullanımı

Standart protokole göre belirlenen doz uygulanır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Sandoz GmbH, Kundl/Avusturya adına
Sandoz İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Suryapı & Akel İş Merkezi
Rüzgarlıbahçe Mah. Şehit Sinan Eroğlu Cad.
No: 6 34805 Kavacık/Beykoz/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2016/629

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.08.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB’ÜN YENİLENME TARİHİ