

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® 4.000 IU/0,4 mL SC/IV Enjeksiyon İçin Çözelti İçeren 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 0,4 mL enjektör 33,6 mikrogram/mL'ye tekabül eden 4.000 IU epoetin alfa* içerir.

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

Yardımcı maddeler:

4.000 IU epoetin alfa içeren flakon içerisindeki miktarlar verilmiştir.

Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat 0,56 mg

Disodyum hidrojen fosfat dihidrat 1,136 mg

Sodyum klorür 1,752 mg

Sodyum hidroksit 0,1N (maks.) 0,028 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

- 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 Eritropoezis Stimüle Edici Ajanların (ESA) kullanılması endikedir.
- BİNOCRİT ve diğer ESA'ların kullanımında hedef hemoglobin (Hb) düzeyi 11 g/dL'dir. Hedef hemoglobin $Hb > 11$ g/dL üzerine çıkarılmamalıdır. ESA'lar, $Hb = 11$ g/dL olunca kesilmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

BİNOCRİT kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalarda uygun olan durumlarda intravenöz yolla verilmelidir. İntravenöz erişimin uygun olmadığı hastalarda BİNOCRİT'i subkütan yolla

uygulamadan önce Saf Kırmızı Hücre Aplazisi (PRCA) riski dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.4. Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri).

Hedeflenen hemoglobin konsantrasyonu, erişkinlerde 10-11 g/dL (6,21-7,45 mmol/L); çocuklarda 9,5-11 g/dL (5,90-6,83 mmol/L) arasında olmalıdır.

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

Tedaviden önce ve tedavi sırasında demir durumu değerlendirilmeli ve gerektiğinde demir takviyesi yapılmalıdır. BİNOCRİT ile tedaviye başlamadan önce, B₁₂ vitamini veya folik asit eksikliği gibi diğer anemi nedenleri ekarte edilmelidir. BİNOCRİT tedavisine yanıt alınmaması durumunda, buna neden olabilecek faktörler araştırılmalıdır. Bunlar arasında demir, folik asit veya B₁₂ vitamini eksikliği, alüminyum intoksikasyonu, araya giren enfeksiyonlar, inflamatuvar ya da travmatik hadiseler, gizli kan kaybı, hemoliz ve herhangi bir nedene bağlı kemik iliği fibrozisi bulunur.

BİNOCRİT, intravenöz veya subkütan yolla verilebilir. Uygulama yolunu değiştirirken başlangıçta aynı doz kullanılmalı, daha sonra, hemoglobini hedef sınırlar içinde tutmak için ayarlanmalıdır.

Düzeltilme fazında, hemoglobin ayda en az 1 g/dL (0,62 mmol/L) artmaz ise BİNOCRİT dozu artırılmalıdır.

Hemoglobinde klinik olarak önemli bir artış, genellikle 2 haftadan az bir süre içinde görülmez; bazı hastalarda 6-10 haftaya kadar bir süreye ihtiyaç duyulabilir.

Hedef hemoglobin konsantrasyonuna ulaşıldığında hedef sınırların aşılmasını önlemek amacı ile doz 25 IU/kg/doz azaltılmalıdır. Ayrıca hemoglobin konsantrasyonu 11 g/dL'yi (7,45 mmol/L) aşarsa tedavi kesilmelidir.

Dozlardan her birinin miktarının azaltılması veya haftalık dozlardan birinin kaldırılması yoluyla doz azaltılabilir.

Erişkin hemodiyaliz hastaları:

BİNOCRİT, hemodiyaliz hastalarında uygun olan durumlarda intravenöz yolla verilmelidir. İntravenöz erişimin uygun olmadığı hastalarda BİNOCRİT'i subkütan yolla uygulamadan önce PRCA riski dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.4. Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri).

Tedavi iki fazda yapılır:

Düzeltilme fazı:

Haftada 3 kez 50 IU/kg.

Gerekli olduğunda hedef hemoglobin konsantrasyonuna (10-11 g/dL [6,21-7,45 mmol/L]) ulaşmaya kadar en az dört haftalık aralıklarla haftada üç kez 25 IU/kg'lık artırımlarla doz ayarlaması yapılmalıdır.

İdame fazı:

İdame fazı her bir kronik böbrek yetmezliği hastası için bireyselleştirilmelidir. Önerilen haftalık toplam doz, 75-300 IU/kg arasındadır.

Mevcut veriler, başlangıçtaki hemoglobini < 6 g/dL (< 3,73 mmol/L) olan hastaların başlangıçtaki hemoglobini > 8 g/dL (> 4,97 mmol/L) olan hastalara göre daha yüksek idame dozlarına ihtiyaç duyabileceğini düşündürmektedir.

Erişkin periton diyalizi hastaları:

BİNOCRİT, periton diyalizi hastalarında uygun olan durumlarda intravenöz yolla verilmelidir. İntravenöz erişimin uygun olmadığı hastalarda BİNOCRİT'i subkütan yolla uygulamadan önce

PRCA riski dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.4. Özel Kullanım Uyanları ve Önlemleri).

Tedavi iki fazda yapılır:

Düzeltilme fazı:

Haftada üç kez 50 IU/kg.

Gerekli olduğunda hedef hemoglobin konsantrasyonuna (10-11 g/dL [6,21-7,45 mmol/L]) ulaşıncaya kadar en az dört haftalık aralıklarla haftada 3 kez 25 IU/kg'lık artırımlarla doz ayarlaması yapılmalıdır.

İdame fazı:

Hedef hemoglobini devam ettirmek için olağan doz, haftada üç kez 17-33 IU/kg arasındadır.

Maksimum dozaj, haftada 3 kez 200 IU/kg'ı aşmamalıdır.

Uygulama şekli:

BİNOCRİT, intravenöz veya subkütan enjeksiyon yoluyla verilebilir.

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

BİNOCRİT steril, ancak koruyucu bulundurmeyen bir ürün olup tek kullanım içindir. Gereken miktarda uygulanmalıdır. Enjektör tekrar kullanılmamalı, kullanılmayan kısım atılmalıdır.

Bu tıbbi ürün intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmamalı, ya da başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

Intravenöz enjeksiyon:

BİNOCRİT, total doza bağlı olarak en az bir ile beş dakika içinde verilmelidir.

Tedaviye grip benzeri semptomlarla reaksiyon veren hastalarda daha yavaş bir enjeksiyon tercih edilebilir.

Hemodiyaliz hastalarında enjeksiyon hemodiyaliz seansının sonunda fistül iğnesinin içine yapılmalıdır. Boruları yıkamak ve ürünün dolaşıma tatminkar bir şekilde enjeksiyonunu sağlamak için enjeksiyonun arkasından 10 mL izotonik serum fizyolojik verilmelidir.

BİNOCRİT, intravenöz infüzyon yoluyla verilmemeli ya da başka ilaçlarla karıştırılmamalıdır.

Subkütan enjeksiyon:

Enjeksiyon bölgesi başına uygulanacak maksimum hacim, 1 mL olmalıdır. Daha büyük hacim gerekli olduğunda, birden fazla enjeksiyon bölgesi kullanılmalıdır.

Enjeksiyonlar, ekstremitelere veya ön karın duvarına yapılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

BİNOCRİT kronik böbrek hastalarında görülen semptomatik aneminin tedavisinde kullanıldığından, kısa ürün bilgilerinin tamamı bu hasta grubuna yönelik bilgiler içermektedir.

Bu sebeple, bu bölümde böbrek yetmezlikli hastalar için ayrıca özel bir bilgi verilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik hemodiyaliz hastaları:

BİNOCRİT, pediatrik hemodiyaliz hastalarında yalnızca intravenöz yolla verilmelidir (bkz. Bölüm 4.4. Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri).

Tedavi iki fazda yapılır:

Düzeltilme fazı:

İntravenöz yoldan haftada üç kez 50 IU/kg.

Gerekli olduğunda hedef hemoglobin konsantrasyonuna (9,5-11 g/dl [5,90-6,83 mmol/L]) ulaşıncaya kadar en az dört haftalık aralıklarla haftada 3 kez 25 IU/kg'lık artırımlarla doz ayarlaması yapılmalıdır.

İdame fazı:

30 kg'ın altındaki çocuklarda, 30 kg'dan ağır olan çocuk ve erişkinlere kıyasla genellikle daha yüksek idame dozları gerekir. Örneğin, klinik çalışmalarda 6 aylık tedaviden sonra aşağıdaki idame dozları gözlemlenmiştir:

	Doz (IU/kg, haftada 3 kez)	
Vücut ağırlığı (kg)	Ortalama	Olağan idame dozu
< 10	100	75-150
10-30	75	60-150
> 30	33	30-100

Eldeki veriler, başlangıçtaki hemoglobin düzeyi çok düşük (< 6,8 g/dL [< 4,22 mmol/L]) olan hastalarda başlangıçtaki hemoglobini daha yüksek (> 6,8 g/dL [> 4,22 mmol/L]) olan hastalara kıyasla daha yüksek idame dozları gerekebileceğini düşündürmektedir.

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 subkutan yolla uygulanarak kullanımı için mevcut veriler Bölüm 5.1'de tanımlanmıştır, ancak ilaç dozajı için herhangi bir öneri yapılamamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik hastalarla yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

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 (PRCA) olanlarda kontrendikedir.
- Kansere ve kansere bağlı anemilerde ve kanser kemoterapisine bağlı anemilerde ESA'nın (Eritropoezis Stimüle Edici Ajanlar) kullanılmasının morbitide ve mortaliteyi artırdığı gözlemlenmiştir. 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 İNFARKTÜSÜ, İNME, VENÖZ TROMBOEMBOLİZM, VASKÜLER GİRİŞ YOLU TROMBOZU VE TÜMÖR PROGRESYONU VEYA NÜKSETMESİ RİSKİNİ ARTIRIR.

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

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

Kronik böbrek hastalarında ESA tedavisine, hemoglobin düzeyi 10 g/dL’nin altında olduğu zaman başlanılmalıdır.

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 ensefalopatili hipertansif kriz ve nöbetler meydana gelmiştir. Bu durumun muhtemel belirtisi olan, aniden saplanmış tarzda migren benzeri baş ağrılarına özel dikkat gösterilmelidir.

Epoetin alfa, epilepsi, nöbet hikayesi veya merkezi sinir sistemi 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.

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. 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 fibrolizi) 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.

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

Saf Kırmızı Hücre Aplazisi (PRCA):

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

Interferon ve ribavirin ile tedavi edilen hepatit C hastalarında, eş zamanlı olarak epoetinler kullanıldığında PRCA 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 antikör testi yapılmalıdır. PRCA teşhisi için bir kemik iliği incelemesi dikkate alınmalıdır.

Çapraz reaksiyon riski nedeniyle diğer ESA tedavileri başlatılmamalıdır.

Kronik böbrek yetmezliği hastaları:

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

Kronik böbrek yetmezliği hastaları ile yapılan kontrollü araştırmalarda, eritropoezis-stimüle edici ajanlar hedef hemoglobin seviyesi 11 g/dL'nin üzerinde uygulandığında hastalarda ölüm, ciddi kardiyovasküler reaksiyonlar ve inme riskinde artış görülmüştür. Kronik böbrek hastalarında ESA tedavisine, hemoglobin düzeyi 10 g/dL'nin altında olduğu zaman başlanması düşünülmelidir. Doz bireyselleştirilmeli ve kırmızı kan hücreleri transfüzyonu ihtiyacını azaltmak için yeterli olan en düşük doz kullanılmalıdır.

BİNOCRİT kullanan kronik böbrek yetmezliği hastalarında hemoglobin düzeyleri stabil bir düzeye ulaşılan kadar düzenli olarak ölçülmeli ve ölçümler daha sonra periyodik olarak sürdürülmelidir.

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.

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, 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 BİNOCRİT'in prediyaliz (son dönem böbrek yetersizliği) hastalarında kullanımı böbrek yetersizliğinin ilerleme hızını artırmamaktadır.

Kronik böbrek yetmezliği ve klinik olarak belirgin iskemik kalp hastalığı veya konjestif kalp yetmezliği bulunan hastalarda idame hemoglobin konsantrasyonu Bölüm 4.2'de önerilen hedef hemoglobin konsantrasyonunun üst sınırını geçmemelidir.

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 hemogloblin düzeyinde sürekli bir azalma ile karakterize edilir (bkz. Bölüm 4.8).

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. Eritropoezisi 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 artırması nedeniyle, bu gibi hastalarda BİNOCRİT kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

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.

Kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalarda, BİNOCRİT gebelik sırasında ancak potansiyel yarar fetus için potansiyel riske ağır bastığında kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Epoetin alfanın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. 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.

Üreme yeteneği/Fertilite

Kadın ve erkeklerde fertilite üzerine veri mevcut değildir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

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 3262 hastanın bulunduğu 23 randomize, çift-kör, plasebo veya standart tedavi kontrollü klinik çalışmadaki 1992 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 ve cerrahi operasyon öncesi dönemdeki 1 çalışmada 213 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

Çok seyrek: Eritropoietin antikoru aracılı saf kırmızı hücre aplazisi^{1,4}, trombositemi¹

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyon⁴, aşırı duyarlılık⁴

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperkalemi²

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Konvülsiyon

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Ven ve arteriyel tromboz³, hipertansiyon

Bilinmiyor: Hipertansif kriz⁴

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

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem⁴, ürtiker⁴

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Artralji, kemikte ağrı, miyalji, ekstremitelerde ağrı

Konjenital ve kalıtsal/genetik hastalıkları

Bilinmiyor: Porfiriya⁴

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Pireksi

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

Bilinmiyor: İlaç etkisizliği⁴

¹ Pazarlama sonrası deneyimde tanımlanmış ve sıklık kategorisi spontan raporlama oranlarına göre tahmin edilmiştir.

² Diyalizde yaygın

³ 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.

⁴ Aşağıdaki bölümde ve/veya Bölüm 4.4'te anlatılmaktadır.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

Döküntü, ürtiker, anafilaktik reaksiyon ve anjiyonörotik ödem durumlarını içeren aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir.

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).

Antikor aracılı PRCA tedaviden aylar veya yıllar sonra çok seyrek olarak (yılda 10.000 vakada 1'den az) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Hemodiyalizdeki kronik böbrek yetmezliği olan pediatrik popülasyon
Klinik çalışmalarda ve pazarlama sonrası deneyimde kronik böbrek yetmezliği olan pediatrik hastaların hemodiyalize maruz kalması sınırlıdır. Yan etkilerde pediatrik popülasyona özgü advers olaylardan bahsedilmemiştir ve herhangi bir yan etki bu popülasyonda raporlanan altta yatan hastalık ile tutarlı değildir.

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 (TUFAM)'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 subkütan 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 güvenlilik:

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).

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 uygulandı. 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 zirveye 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 orantısız olmayan bir ilişki gözlenmiştir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Pediyatrik popülasyon:

Epoetin alfanın çoklu doz intravenöz uygulamasının ardından kronik böbrek yetmezliği olan pediatrik 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 indüklemeyiz.

Uzun süreli karsinogenesis 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 artışıdaki 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

2-8°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) 0,4 mL (4.000 IU) çözelti içerir.

1 ya da 6 enjektör içeren ambalajlar halindedir.

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

BİNOCRİT aşağıdaki durumlarda kullanılmamalı ya da atılmamalıdır:

- 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 pistona 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

2016/632

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.08.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ