

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

Dropletin 3000 IU/0.3 ml SC/IV enjeksiyon için çözelti içeren kullanıma hazır şırınga

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Epoetin alfa* (rekombinant insan eritropoietini) 80 – 88 µg/ml (10000 IU/ml)

*Rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiştir.

Yardımcı maddeler:

Sodyum klorür	5.5 mg/ml
Monobazik sodyum fosfat monohidrat	0.425 mg/ml
Dibazik sodyumfosfat heptahidrat	1.85 mg/ml
Mannitol	10.0 mg/ml
Propilen glikol	1.0 mg/ml

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Kullanıma hazır enjektörde enjeksiyonluk çözelti

Berrak, renksiz veya sarımsı çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLERİ

4.1. Terapötik endikasyonları

- Antianemiktir.
- Diyalize giren hastalarda kronik böbrek yetmezliği ile ilgili renal anemi tedavisi
- Prediyaliz hastalarında semptomatik renal anemi tedavisi

- Hb < 10 g/dl olan hastalarda ve myelodisplastik sendromlarının (MDS) alt grubu olan RA (refrakter anemi), RARS (refrakter anemi ringed-halkalı sideroblastlarda giden) ve tedavi öncesi, bazal EPO düzeyi < 500 MU/ml ve kemik iliğinde blast sayısı < %5 altında olan hastalarda ESA ajanların kullanılması endikedir.
- DROPOETİN ve diğer ESA (Eritropoezis Stimüle Edici Ajanlar)'ın 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:

DROPOETİN kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalarda uygun olan durumlarda intravenöz yolla verilmelidir. İntravenöz erişimin uygun olmadığı hastalarda DROPOETİN'i subkutan yolla uygulamadan önce Saf Kırmızı Hücre Aplazisi (PRCA) riski dikkate alınmalıdır (Bkz. 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. DROPOETİN ile tedaviye başlamadan önce, B₁₂ vitamini veya folik asit eksikliği gibi diğer anemi nedenleri ekarte edilmelidir. DROPOETİN 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.

DROPOETİN, intravenöz veya subkutan 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 DROPOETİN dozu artırılmalıdır.

Hemoglobinde klinik olarak önemli bir artış, genellikle 2 haftadan az bir süre içinde görülmez; bazı hastalarda 6-10 hafta ya 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:

DROPOETİN, hemodiyaliz hastalarında uygun olan durumlarda intravenöz yolla verilmelidir. İntravenöz erişimin uygun olmadığı hastalarda DROPOETİN'i subkutan yolla uygulamadan önce PRCA riski dikkate alınmalıdır (Bkz. 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:

DROPOETİN, periton diyalizi hastalarında uygun olan durumlarda intravenöz yolla verilmelidir. İntravenöz erişimin uygun olmadığı hastalarda DROPOETİN'i subkutan yolla uygulamadan önce PRCA riski dikkate alınmalıdır (Bkz. 4.4. Özel Kullanım Uyarıları 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:

DROPOETİN, intravenöz veya subkutan enjeksiyon yoluyla verilebilir.

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

Çalkalanmamalıdır; çalkalama glikoproteini denatüre edebilir ve onu etkisizleştirebilir.

Tek kullanımlık şırıngalar içindeki DROPOETİN koruyucu içermez. Şırıngayı tekrar kullanılmamalı, kullanılmayan kısım atılmalıdır.

Intravenöz enjeksiyon:

DROPOETİN, 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.

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

Subkutan 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:

DROPOETİN 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:

DROPOETİN, pediyatrik hemodiyaliz hastalarında yalnızca intravenöz yolla verilmelidir (Bkz. 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:

Vücut ağırlığı (kg)	Doz (IU/kg haftada 3 kez)	
	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.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik hastalarla yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Kanser ve kansere bağlı anemilerde ve kanser kemoterapisine bağlı anemilerde ESA (Eritropoezis Stimüle Edici Ajanlar)'ın kullanılmasının morbidite ve mortaliteyi artırdığı gözlenmiştir. Bu nedenle kanser, kansere bağlı ve kanser kemoterapisine bağlı anemilerde ESA (Epoetin alfa, epoetin beta, darbepoietin alfa ve benzeri ajanlar) kontrendikedir.

Herhangi bir eritropoietinle tedaviyi takiben antikorların aracılık ettiği Saf Kırmızı Hücre Aplazisi (PRCA) gelişen hastalar, DROPOETİN'i veya diğer herhangi bir eritropoietini almamalıdır (Bkz. 4.4. Özel Kullanım Uyarıları ve Önlemleri).

Bu ürünün bileşenlerinden herhangi birine karşı bulunduğu bilinen aşırı duyarlılık ve kontrol edilmeyen hipertansiyon durumunda kullanılmamalıdır.

Herhangi bir nedenle yeterli antitrombotik profilaksi uygulanamayan hastalarda kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

UYARI: ESA'LAR ÖLÜM, MİYOKARD İNFARKTÜS, 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 başlanmalıdır.

Genel:

Kan basıncı, DROPOETİN tedavisine başlanmadan önce yeterli bir şekilde kontrol edilmelidir.

DROPOETİN kullanan tüm hastalarda kan basıncı yakından takip edilmeli ve gerekli olduğunda kontrol edilmelidir. DROPOETİN, tedavi edilmeyen, 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. DROPOETİN tedavisi sırasında antihipertansif tedaviye başlamak veya bu tedaviyi artırmak gerekli olabilir. Kan basıncı kontrol edilemiyorsa, DROPOETİN tedavisi kesilmelidir.

DROPOETİN, nöbet hikayesi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

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

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

DROPOETİN ile tedavi sırasında trombosit sayısında normal sınırlar içinde doza bağlı orta derecede bir artış olabilir. Bu, devam eden tedavi sırasında geriler. Tedavinin ilk 8 haftası sırasında trombosit sayısının düzenli olarak takip edilmesi önerilmektedir.

DROPOETİN tedavisi ile Hb düzeyleri 11 g/dl'yi aşarsa tedavinin kesilmesi gerekmektedir. Kronik böbrek yetmezliği ile ilişkili anemi nedeni ile diyalize giren hastalarda tümör gelişimine rastlanmamıştır.

Böbrek yetmezliği hastaları:

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında, hemoglobindeki artış hızı yaklaşık olarak ayda 1 g/dl (0.62 mmol/l) olmalı ve hipertansiyondaki artış riskini en düşük seviyeye indirmek için ayda 2 g/dl'yi (1.24 mmol/l) aşmamalıdır.

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

Saf Kırmızı Hücre Aplazisi (PRCA):

Antikorların aracılık ettiği saf kırmızı hücre aplazisi (eritroblastopeni), eritropoietinlerle tedavi ile ilişki olarak bildirilmiştir. Antikorların aracılık ettiği PRCA vakaları, özellikle subkutan uygulama yolu ile ilişkili olduğundan, DROPOETİN'in intravenöz yolla verilmesi tercih edilmelidir. İntravenöz erişimin uygun olmadığı hastalarda DROPOETİN'i subkutan yolla uygulamadan önce PRCA riski dikkate alınmalıdır. Saf kırmızı hücre aplazisi olan hastaların çoğunda, eritropoietinlere karşı antikor bildirilmiştir. Ani etki eksikliği gelişen hastalarda cevapsızlığın tipik nedenleri (Örneğin; demir, folik asit veya vitamin B₁₂ eksikliği, alüminyum intoksikasyonu, enfeksiyon veya inflamasyon, kan kaybı ve hemoliz) araştırılmalıdır. Hiçbir neden belirlenmiyorsa, kemik iliği incelemesi dikkate alınmalıdır. PRCA teşhis edilirse, DROPOETİN 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 (Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli, Bkz. 4.3. Kontrendikasyonlar).

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

DROPOETİN'e optimum yanıtı sağlayabilmek amacıyla, demir depolarında yeterince demir bulunması temin edilmelidir; tedaviye başlamadan önce folik asit ve B₁₂ vitamini eksiklikleri giderilmelidir. 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.

Kronik böbrek yetmezliği ve klinik yönden belirgin iskemik kalp hastalığı veya konjestif kalp yetmezliği bulunan hastalarda, idame hemoglobin konsantrasyonu "4.2. Pozoloji ve uygulama şekli" başlığı altında önerilen hedef hemoglobin konsantrasyonunun üst sınırını geçmemelidir.

İzole olgularda hiperkalemi gözlemlenmiştir. Kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalarda aneminin düzelmesi, iştahla birlikte potasyum ve protein alımının da artmasına yol açabilir. Üre, kreatinin ve potasyumu arzu edilen sınırlar içinde tutmak için, diyaliz reçetelerinin düzenli aralıklarla ayarlanması gerekebilir. Kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalarda serum elektrolitleri izlenmelidir. Serum potasyum düzeyinin yükseldiği (ya da

artmakta olduğu) saptanırsa, hiperkalemi düzeltilene kadar DROPOETİN kullanımının kesilmesi düşünölmelidir.

Bu güne kadar elde edilen bilgilere göre DROPOETİN'in prediyaliz (Son dönem böbrek yetersizliği) hastalarında kullanımı böbrek yetersizliğinin ilerleme hızını artırmamaktadır.

Hematokritteki artışın bir sonucu olarak DROPOETİN kullanan hemodiyaliz hastalarında diyaliz sırasında sıklıkla heparin dozunun artırılması gerekir. Heparinizasyon optimum değilse diyaliz sistemi tıkanabilmektedir.

Kronik böbrek yetmezliği olan bazı bayan hastalarda DROPOETİN tedavisini takiben adet kanamaları yeniden başlamıştır; potansiyel gebelik ihtimali tartışılmalı ve gebeliği önleme ihtiyacı değerlendirilmelidir.

Kronik böbrek yetmezliği olan ve DROPOETİN ile tedavi edilen hastalarda nadiren porfiryanın şiddetlendiği gözlenmiştir. DROPOETİN, porfirya olduğu bilinen hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

DROPOETİN her kullanıma hazır enjektörde 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içermektedir; yani esasında "sodyum içermediği kabul edilebilir". Bu nedenle sodyuma bağlı herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

Ürünün içeriğinde mannitol ve propilen glikol bulunmakla birlikte, kullanım yolu ve dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Epoetin alfa ile tedavinin diğer ilaçların metabolizmasını değiştirdiğini gösteren kanıt bulunmamaktadır. Ancak, siklosporin eritrositlere bağlandığından, ilaç etkileşim potansiyeli bulunmaktadır. DROPOETİN, siklosporinle aynı anda veriliyorsa, kan siklosporin düzeyleri incelenmeli ve hematokrit yükseldikçe siklosporin dozu ayarlanmalıdır.

Epoetin alfa ile G-CSF veya GM-CSF arasında, in vitro koşullarda biyopsi örneklerinde tümör hücrelerinin proliferasyonu veya hematolojik farklılaşma yönünden bir etkileşim kanıtı bulunmamaktadır.

Bir eksiklik durumu olduğunda ferröz sülfat gibi hematinik bir ajanın aynı anda terapötik uygulanması ile epoetin alfa etkisi artırılabilir.

Eritropoeizisi azaltan ilaçlar, DROPOETİN'e cevabı azaltabilir.

Özel popölasyonlara ilişkin ek bilgiler

İlaç etkileşimleri açısından özel popülasyonlar üzerinde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

İlaç etkileşimleri açısından pediyatrik hastalar üzerinde herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

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, DROPOETİN kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır. Doğum kontrolünde kullanılan oral kontraseptif ilaçların hipertansiyona eğilimi artırması nedeniyle, bu gibi hastalarda DROPOETİN kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır.

Gebelik dönemi:

Gebe kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

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

Laktasyon dönemi:

Epoetin alfanın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. DROPOETİN emziren kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

Özel kullanım uyarısı bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

DROPOETİN tedavisinin başlangıç fazı sırasında hipertansiyon riskinin artışı nedeniyle, böbrek yetmezliği olan hastalar, DROPOETİN'in optimum idame dozu belirleninceye

kadar araç ve makine kullanma gibi potansiyel olarak tehlikeli aktiviteleri gerçekleştirilen dikkatli olmalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$), seyrek ($> 1/10.000$ ila $< 1/1000$) ve çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki veriler ile tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Trombositemi (Kanser hastalarında)

Bilinmiyor: Eritropoietin antikoru bağımlı saf kırmızı hücre aplazisi, trombositemi (Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Anafilaktik reaksiyon, hipersensitivite

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı (Kanser hastalarında)

Yaygın: Nöbet (Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda), baş ağrısı (Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda)

Yaygın olmayan: Serebral hemoraji, nöbet (Kanser hastalarında)

Bilinmiyor: Serebrovasküler kaza, hipertansif ensefalopati, geçici iskemik atak

Göz hastalıkları

Bilinmiyor: Retinal tromboz

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Derin ven trombozu (Kanser hastalarında), hipertansiyon

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Yaygın: Pulmoner emboli (Kanser hastalarında)

Bilinmiyor: Pulmoner emboli (Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda)

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Mide bulantısı

Yaygın: Diyare (Kanser hastalarında), kusma

Yaygın olmayan: Diyare (Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda)

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın: Döküntü

Bilinmiyor: Anjiyonörotik ödem, ürtiker

Kas iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Çok yaygın: Artralji (Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda)

Yaygın: Artralji (Kanser hastalarında)

Yaygın olmayan: Miyalji (Kanser hastalarında)

Bilinmiyor: Miyalji (Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda)

Konjetital ve ailesel /genetik bozukluklar

Bilinmiyor: Porfirya

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok yaygın: Ateş (Kanser hastalarında)

Yaygın: Grip benzeri hastalık (Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda)

Bilinmiyor: İlaç etkisizliği, periferal ödem, ateş (Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda), enjeksiyon bölgesi reaksiyonu

Laboratuvar bulgusu

Bilinmiyor: Pozitif anti-eritropoietin antikoru

Zedelenme, zehirlenme ve prosedür ile ilgili komplikasyonlar

Yaygın: Diyaliz ekipmanları dahil şant trombozları (Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda)

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli 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 38; faks: 0312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

DROPOETİN'in 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

Epoetin alfa eritropoezi uyaran saflaştırılmış bir glikoprotein hormondur. Epoetin alfa içine insan eritropoetini kodlayan genin eklendiği memeli hücrelerinde üretilir.

Gen teknolojisi yolu ile elde edilen epoetin alfa, aminoasit dizisi yönünden anemili hastaların idrarından elde edilen eritropoietine özdeştir. Molekülün protein fraksiyonu, molekül ağırlığına yaklaşık olarak %58'lik katkı sağlar ve 165 aminoasitten oluşur. Dört karbonhidrat zinciri, üç N-glikozidik bağ ve bir O-glikozidik bağ yoluyla proteine bağlanmıştır. Eritropoietinin görünürdeki molekül ağırlığı, yaklaşık 32000-40000 daltondur.

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antianemik preparatlar, eritropoietin

ATC Kodu: B03XA01

Eritropoietin, mitozu stimüle eden bir faktördür ve eritropoezi uyaran farklılaştırıcı bir hormondur. Epoetin alfa, biyolojik özellikleri yönünden insan eritropoietininden ayırt edilemez.

DROPOETİN, güncel teknoloji düzeyine göre olabilecek en saf şekilde sunulmaktadır. İnsanlarda kullanılan etkin bileşen konsantrasyonlarında üretim için kullanılan hücre dizisi artıklarına rastlanmaz.

Epoetin alfa biyolojik etkinliği, in vivo kuşullarda çeşitli hayvan modellerinde (Normal ve anemili sıçanlar, polisitemili fareler) gösterilmiştir. Epoetin alfa uygulandıktan sonra, eritrosit sayısı, Hb değerleri, retikülosit sayısı ve ⁵⁹Fe-inkorporasyon hızı artar.

İnsan kemik iliği hücrelerinin hücre kültürlerinin yardımıyla, epoetin alfa spesifik olarak eritropoezi uyardığı ve lökopoezi etkilemediği gösterilmiştir. Epoetin alfanın kemik iliği hücreleri üzerinde sitotoksik etkisi saptanamamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

Subkutan enjeksiyonu takiben serum konsantrasyonları, intravenöz enjeksiyondan sonra ulaşılan konsantrasyonlardan çok daha düşüktür. Serum düzeyleri, yavaş yavaş yükselir ve subkutan dozdan 12-18 saat sonra en düşük seviyeye erişir. Doruk noktası, her zaman intravenöz yol kullanılarak ulaşılan değerden çok daha düşüktür (yaklaşık olarak bu değerın 1/20'si kadardır).

Dağılım

Birikme yoktur: İster ilk enjeksiyondan 24 saat sonra, ister son enjeksiyondan 24 saat sonra ölçülmüş olsun, düzeyler aynı kalır.

Biyotransformasyon

Veri yoktur.

Eliminasyon

Çok dozlu intravenöz uygulamadan sonra epoetin alfa ölçümleri, yarılanma ömrünün normal gönüllülerde yaklaşık olarak 4 saat, böbrek yetmezliği hastalarında ise biraz daha uzamış bir şekilde yaklaşık 5 saat olduğunu ortaya koymuştur. Çocuklarda yarılanma ömrünün yaklaşık 6 saat olduğu bildirilmiştir.

Subkutan yol için yarılanma ömrünü değerlendirmek güçtür ve yaklaşık 24 saat olarak tahmin edilmektedir. Subkutan epoetin alfanın biyoyararlanımı, intravenöz ilacın biyoyararlanımına göre çok daha düşüktür: Yaklaşık %20'dir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Köpekler ve sıçanlarda (Maymunlarda yapılmamıştır) yapılan bazı klinik öncesi toksikoloji çalışmalarında, epoetin alfa tedavisinin, subklinik kemik iliği fibrozisi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (Kemik iliği fibrozu insanlarda kronik böbrek yetmezliğinin

bilinen bir komplikasyonudur ve sekonder hiperparatiroidizm veya bilinmeyen etkenlerle ilişkilendirilebilir).

Epoetin alfa 3 yıl boyunca tedavi edilen diyaliz hastalarında yapılmış bir çalışmada, kemik iliği fibrozisi sıklığının eritropoietinle tedavi edilmemiş, eşleştirilmiş hemodiyaliz hasta grubuna göre artmadığı gösterilmiştir.

Deney hayvanları üzerinde yapılan çalışmalarda, epoetin alfa önerilen haftalık insan dozunun yaklaşık 20 katı haftalık dozda verildiğinde, fetal vücut ağırlığını azalttığı, kemikleşmeyi geciktirdiği ve fetal mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir. Bu değişiklikler, annenin vücut ağırlığının artışıdaki azalma açısından sekonder olarak değerlendirilmiştir.

Epoetin alfa, bakteriyel ve memeli hücre kültürü mutajenisite testlerinde ve farelerde yapılan bir in vivo mikronükleus testinde herhangi bir değişiklik göstermemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER,

6.1. Yardımcı Maddelerin Listesi

Polisorbat 20

Propilen glikol

Glisin

D-mannitol

Sodyum klorür

Monobazik sodyum fosfat monohidrat

Dibazik sodyum fosfat heptahidrat

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Seyreltmemeniz veya diğer ilaç solüsyonları ile birlikte uygulamayınız.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

2 - 8°C arasında, buzdolabında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Enjeksiyon iğnesi takılı kullanıma hazır cam enjektör

Dropoetin 3000 IU/0.3 ml SC/IV Enjeksiyon İçin Çözelti İçeren Kullanıma Hazır Şırınga:
3000 IU/0.3 ml Şırınga; 6 şırıngalık ambalajlarda kullanıma sunulmuştur.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

LG Life Sciences lisansı ile
Drogsan İlaçları San. ve Tic. A.Ş.
Oğuzlar Mah. 1370. sok. 7/3
06520 Balgat-ANKARA
Tel: 0 312 287 74 10
Fax: 0 312 287 61 15

8. RUHSAT NUMARASI

253/53

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.09.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ