

EPREX®
Epoetin alfa

FORMÜLÜ

INN ismi, epoetin alfa; kimyasal ismi, rekombinant insan eritropoietinidir. Rekombinant DNA teknolojisi yoluyla üretilen bir glikoprotein olan epoetin alfa, etkin bileşendir.

Dozaj şekilleri	Flakonlar			Şırıngalar				
	2.000 IU/1,0 ml	4.000 IU/1,0 ml	10.000 IU/1,0 ml	1.000 IU/0,5 ml	2.000 IU/0,5 ml	3.000 IU/0,3 ml	4.000 IU/0,4 ml	10.000 IU/1,0 ml
Etkin bileşen								
Epoetin alfa	16,8 µg/1,0 ml	33,6 µg/1,0 ml	84,0 µg/1,0 ml	8,4 µg/0,5 ml	16,8 µg/0,5 ml	25,2 µg/0,3 ml	33,6 µg/0,4 ml	84,0 µg/1,0 ml
Yardımcı maddeler								
Polisorbat 80 Avr. Far.	0,3 mg/1,0 ml	0,3 mg/1,0 ml	0,3 mg/1,0 ml	0,15 mg/0,5 ml	0,15 mg/0,5 ml	0,09 mg/0,3 ml	0,12 mg/0,4 ml	0,3 mg/1,0 ml
Sodyum klorür Avr. Far.	4,38 mg/1,0 ml	4,38 mg/1,0 ml	4,38 mg/1,0 ml	2,192 mg/0,5 ml	2,192 mg/0,5 ml	1,315 mg/0,3 ml	1,753 mg/0,4 ml	4,383 mg/1,0 ml
Sodyum fosfat monobazik dihidrat Avr. Far.	1,16 mg/1,0 ml	1,16 mg/1,0 ml	1,16 mg/1,0 ml	0,58 mg/0,5 ml	0,58 mg/0,5 ml	0,348 mg/0,3 ml	0,464 mg/0,4 ml	1,16 mg/1,0 ml
Sodyum fosfat dibazik dihidrat Avr. Far.	2,23 mg/1,0 ml	2,23 mg/1,0 ml	2,23 mg/1,0 ml	1,115 mg/0,5 ml	1,115 mg/0,5 ml	0,669 mg/0,3 ml	0,892 mg/0,4 ml	2,230 mg/1,0 ml
Glisin Avr. Far.	5,0 mg/1,0 ml	5,0 mg/1,0 ml	5,0 mg/1,0 ml	2,50 mg/0,5 ml	2,50 mg/0,5 ml	1,50 mg/0,3 ml	2,00 mg/0,4 ml	5,00 mg/1,0 ml
İnjesiyonluk su k.m. Avr. Far.	1,0 ml	1,0 ml	1,0 ml	0,5 ml	0,5 ml	0,3 ml	0,4 ml	1,0 ml

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Epoetin alfa, eritropoezi uyaran saflaştırılmış bir glikoprotein hormondur. Epoetin alfa, içine insan eritropoietinini kodlayan genin eklendiği memeli hücrelerinden üretilir.

Gen teknolojisi yolu ile elde edilen epoetin alfa, amino asit dizisi yönünden anemili hastaların idrarından izole edilen eritropoietine özdeştir. Molekülün protein fraksiyonu, molekül ağırlığına yaklaşık olarak %58'lik katkı sağlar ve 165 aminoasitten oluşur. Dört karbohidrat zinciri, üç N-glikozidik bağ ve bir O-glikozidik bağ yoluyla proteine bağlanmıştır. Eritropoietinin görünürdeki molekül ağırlığı, yaklaşık 32.000-40.000 daltondur.

Farmakodinamik özellikleri

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

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

Epoetin alfanın biyolojik etkinliği, in vivo koşullarda 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 alfanın spesifik olarak eritropoezi uyardığı ve lökopozezi etkilemediği gösterilebilmiştir. Epoetin alfanın kemik iliği hücreleri üzerinde sitotoksik etkisi saptanamamıştır.

Farmakokinetik özellikleri

Intravenöz uygulama

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 uygulama

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 yüksek seviyeye erişir. Doruk noktası, her zaman intravenöz yol kullanılarak ulaşılan değerden çok daha düşüktür (yaklaşık olarak bu değerın 1/20'si kadardır).

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

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.

ENDİKASYONLARI

- Antianemiktir.
- Diyalize giren hastalarda kronik böbrek yetmezliği ile ilgili renal anemi tedavisi,
- Prediyaliz hastalarında semptomatik renal anemi tedavisi,
- **EPREX®** ve diğer ESA (Eritropoezis Stimüle Edici Ajanlar)'ın kullanımında hedef hemoglobin (Hb) düzeyi 11-12 g/dl'dir. Hedef hemoglobin Hb > 12 g/dl üzerine çıkarılmamalıdır. ESA'lar, Hb=12 g/dl olunca kesilmelidir.

KONTRENDİKASYONLARI

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, darbepoetin alfa ve benzeri ajanlar) kontrendikedir.

Herhangi bir eritropoietinle tedaviyi takiben antikorların aracılık ettiği Saf Kırmızı Hücre Aplazisi (PRCA) gelişen hastalar, **EPREX®**'i veya diğer

herhangi bir eritropoietini almamalıdır ("Uyarılar/Önlemler - Saf Kırmızı Hücre Aplazisi" bölümüne bakın).

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.

UYARILAR/ÖNLEMLER

Genel

Kan basıncı, **EPREX**[®] tedavisine başlamadan önce yeterli bir şekilde kontrol edilmelidir.

EPREX[®] kullanan tüm hastalarda kan basıncı yakından takip edilmeli ve gerekli olduğunda kontrol edilmelidir. **EPREX**[®], 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. **EPREX**[®] tedavisi sırasında antihipertansif tedaviye başlamak veya bu tedaviyi artırmak gerekli olabilir. Kan basıncı kontrol edilemiyorsa, **EPREX**[®] tedavisi kesilmelidir.

EPREX[®], 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 **EPREX**[®]'in güvenliği belirlenmemiştir. Azalmış metabolizmaya bağlı olarak karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda **EPREX**[®] ile eritropoez artmış olabilir.

EPREX[®] 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.

EPREX[®] tedavisi ile Hb düzeyleri 12 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.

Saf Kırmızı Hücre Aplazisi (PRCA)

Antikorların aracılık ettiği saf kırmızı hücre aplazisi (eritroblastopeni), eritropoietinlerle tedavi ile ilişkili olarak bildirilmiştir. Antikorların aracılık ettiği PRCA vakaları, özellikle subkutan uygulama yolu ile ilişkili olduğundan, **EPREX**[®]'in intravenöz yolla verilmesi tercih edilmelidir. İntravenöz erişimin uygun olmadığı hastalarda **EPREX**[®]'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, **EPREX**[®] 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 ("Kullanım Şekli ve Dozu" ile "Kontrendikasyonları" bölümlerine bakın).

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

EPREX[®]'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 "Kullanım Şekli ve Dozu" 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 **EPREX**[®] kullanımının kesilmesi düşünülmelidir.

Bugüne kadar elde edilen bilgilere göre, **EPREX**[®]'in prediyaliz (son dönem böbrek yetersizliği) hastalarında kullanımı böbrek yetersizliğinin ilerleme hızını artırmamaktadır.

Hematokritteki artışın bir sonucu olarak **EPREX**[®] kullanan hemodiyaliz hastalarında diyaliz sırasında sıklıkla heparin dozunun artırılması gerekir. Heparinizasyon optimum değilse diyaliz sistemi tıkanabilmektedir.

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

Kronik böbrek yetmezliği olan ve **EPREX**[®] ile tedavi edilen hastalarda nadiren porfiryanın şiddetlendiği gözlenmiştir. **EPREX**[®], porfiryası olduğu bilinen hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

GEBELİKTE ve LAKTASYON DÖNEMİNDE KULLANIMI

Gebelerde kullanımı

Gebelik kategorisi, C'dir. Gebe kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışma bulunmamaktadır. Kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalarda, **EPREX®** gebelik sırasında ancak potansiyel yarar fötüs için potansiyel riske ağır bastığında kullanılmalıdır.

Emzirenlerde kullanımı

Epoetin alfanın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. **EPREX®**, emziren kadınlarda dikkatli kullanılmalıdır.

ARAÇ ve MAKİNE KULLANMA YETENEĞİ ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

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

YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER

Genel

Özellikle tedavinin başlangıcında, baş dönmesi, sersemlik, baş ağrıları, eklem ağrıları, halsizlik hissi gibi "grip benzeri" semptomlar ortaya çıkabilmektedir.

Trombositoz gözlemlenmiş olmakla birlikte, çok nadiren ortaya çıkar.

EPREX® kullanan hastalar dahil olmak üzere eritropoetik ajanları alan hastalarda miyokard iskemisi, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olaylar (serebral hemoraji ve serebral enfarktüs), geçici iskemik atak, derin ven trombozu, arteriyel tromboz, pulmoner emboli, anevrizma, retina trombozu ve suni böbreğin pıhtılaşması gibi trombotik/vasküler olaylar bildirilmiştir.

EPREX® ile ilişkili olarak spesifik olmayan deri döküntüleri tanımlanmıştır.

EPREX® ile tedavi edilen hastalarda enjeksiyon bölgesinde deri reaksiyonları bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar, subkutan tedavi gören hastalarda intravenöz tedavi gören hastalara oranla daha sık olarak ortaya çıkar. Hastaların enjeksiyon bölgesi çevresinde eritem, yanma ve genellikle hafif-orta dereceli ağrı şikayeti olur.

Epoetin alfaya karşı immün reaksiyon gelişimi nadirdir.

İzole anjiyoödem ve anaflaktik reaksiyon vakaları dahil olmak üzere, aşırı duyarlılık reaksiyonları ve alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir.

İmmünojenisite

Bütün terapötik proteinlerde olduğu gibi, immünojenisite için potansiyel bulunmaktadır. Bir tahlilde antikor pozitifliğinin gözlemlenen sıklığı tahlil metodolojisi, örnek alma, örnek toplama zamanı, eşlik eden ilaç tedavileri ve altta yatan hastalıkları içeren çeşitli faktörlerden etkilenebilir. Bu nedenlerden dolayı diğer ürünlere karşı gelişen

antikorların sıklığı ile insan serum albumini içeren epoetin alfaya karşı gelişen antikorların sıklığının karşılaştırılması yanıtıcı olabilir.

İnsan serum albumini içeren epoetin alfa kullanan hastalarda nötralize edici aktivitesi olan antikorlarla ilişkili birkaç PRCA vakası bildirilmiştir ("Uyarılar/Önlemler - Saf Kırmızı Hücre Aplazisi" bölümüne bakın).

Bu vakalar, subkutan veya intravenöz uygulama yollarından birisi ile tedavi edilen hastalarda gözlemlenmiş ve çoğunlukla kronik böbrek yetmezliği hastalarında oluşmuştur.

Nöbetler

Önceden normal veya düşük kan basıncına sahip olan hastalarda epoetin alfa tedavisi sırasında derhal bir doktor müdahalesi ve yoğun tıbbi bakım gerektiren ensefalopati ve nöbetlerle birlikte olan hipertansif kriz de oluşmuştur. Olası bir uyarıcı işaret olarak, birdenbire ortaya çıkan, batıcı karakterde migren benzeri baş ağrılarına özellikle dikkat edilmelidir.

Klinik araştırmalarda insan serum albumini içeren epoetin alfa ile tedavi edilen 1010 diyaliz hastasında 47 nöbet olgusuna rastlanmıştır; bu da hasta-yılı başına yaklaşık 0,048 vakalık bir oran için 986 hasta-yılı uygulamaya karşılık gelmektedir. Ancak, sonraki 90 günlük periyodlarla kıyaslandığında tedavinin ilk 90 günü sırasında (hastaların yaklaşık %2,5'unda oluşmasıyla) nöbetlerde daha yüksek bir oran belirmiştir. Tedavi edilmeyen diyaliz popülasyonunda nöbetlerin başlangıçtaki sıklığının tayini zordur; bunun hasta-yılı başına %5 ila %10'luk sınırlar arasında olduğu görünmektedir.

Böbrek yetmezliği hastaları

Epoetin alfa ile tedavi sırasında en sık görülen yan etki, kan basıncında doza bağımlı bir yükselme veya önceden mevcut hipertansiyonun şiddetlenmesidir. Kan basıncındaki bu yükselmeler ilaçla tedavi edilebilir. Ayrıca, özellikle tedavinin başlangıcında olmak üzere, kan basıncı takibi önerilmektedir. Kan basıncı normal veya düşük olan izole hastalarda aşağıdaki reaksiyonlar da ortaya çıkmıştır: derhal iç hastalıkları uzmanı müdahalesi ve yoğun tıbbi bakım gerektiren jeneralize tonoklonal nöbetler ve ensefalopatiye benzer semptomlarla (örneğin; baş ağrıları ve konfüzyon durumu) birlikte olan hipertansif kriz. Olası bir uyarıcı işaret olarak, birdenbire ortaya çıkan, batıcı karakterde migren benzeri baş ağrılarına özellikle dikkat edilmelidir.

Özellikle hipotansiyona eğilimli veya arteriyovenöz fistülünde komplikasyonlar (örneğin; stenoz, anevrizma v.b.) gelişen hemodiyaliz hastalarında şant trombozları ortaya çıkmıştır. Bu hastalarda şantın erken revizyonu ve örnek olarak asetilsalisilik asit uygulanması ile tromboz profilaksisi önerilmektedir.

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında, eritropoietinlerle tedaviden aylar, yıllar sonra nadiren antikorların aracılık ettiği saf kırmızı hücre aplazisi (eritroblastopeni) bildirilmiştir ("Uyarılar/Önlemler" bölümüne bakın).

BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ.

İLAÇ ETKİLEŞMELERİ ve DİĞER ETKİLEŞMELER

Epoetin alfa ile tedavinin diğer ilaçların metabolizmasını değiştirdiğini gösteren kanıt bulunmamaktadır. Ancak, siklosporin eritrositlere bağlandığından, ilaç etkileşim potansiyeli bulunmaktadır. **EPREX®**, siklosporinle aynı anda veriliyorsa, kan siklosporin düzeyleri izlenmeli 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 hematitik bir ajanın aynı anda terapötik uygulanması ile epoetin alfanın etkisi artırılabilir.

Eritropoezi azaltan ilaçlar, **EPREX®**'e cevabı azaltabilir.

GEÇİMSİZLİKLERİ

Seyreltmeyin veya diğer ilaç solüsyonları ile birlikte uygulamayın.

KULLANIM ŞEKLİ ve DOZU

Uygulama yöntemi

EPREX®, intravenöz veya subkutan enjeksiyon yoluyla verilebilir.

Parenteral yoldan verilen herhangi bir ilaç için olduğu gibi, enjeksiyon solüsyonu uygulama öncesinde partikül ve renk değişikliği yönünden incelenmelidir. Çalkalamayın; çalkalama glikoproteini denatüre edebilir ve onu etkisizleştirebilir.

Tek kullanımlık şişe ve şırıngalar içindeki **EPREX®**, koruyucu içermez. Şişeye tekrar girmeyin veya şırıngayı tekrar kullanmayın. Kullanılmayan kısmı atın.

Intravenöz enjeksiyon

EPREX®, 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.

EPREX®, intravenöz infüzyonla 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.

Kronik böbrek yetmezliği hastaları

EPREX®, kronik böbrek yetmezliği bulunan hastalarda uygun olan durumlarda intravenöz yolla verilmelidir. İntravenöz erişimin uygun olmadığı hastalarda **EPREX®**'i subkutan yolla uygulamadan önce PRCA riski dikkate alınmalıdır ("Uyarılar/Önlemler - Saf Kırmızı Hücre Aplazisi" bölümüne bakın).

Hedeflenen hemoglobın konsantrasyonu, erişkinlerde 10-12 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 hemoglobın konsantrasyonu hedef hemoglobın konsantrasyonunun üst sınırını geçmemelidir.

Tedaviden önce ve tedavi sırasında demir durumu değerlendirilmeli ve gerektiğinde demir takviyesi yapılmalıdır. **EPREX®** ile tedaviye başlamadan önce, B₁₂ vitamini veya folik asit eksikliği gibi diğer anemi nedenleri ekarte edilmelidir. **EPREX®** tedavisine yanıt alınamaması 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.

EPREX®, intravenöz veya subkutan yolla verilebilir. Uygulama yolunu değiştirirken başlangıçta aynı doz kullanılmalı, daha sonra, hemoglobını hedef sınırlar içinde tutmak için ayarlanmalıdır.

Düzeltilme fazında, hemoglobın ayda en az 1 g/dl (0,62 mmol/l) artmaz ise **EPREX®** dozu artırılmalıdır.

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

Hedef hemoglobın konsantrasyonuna ulaşıldığında hedef sınırların aşılmasını önlemek amacı ile doz 25 IU/kg/doz azaltılmalıdır. Ayrıca, hemoglobın konsantrasyonu 12 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

EPREX®, hemodiyaliz hastalarında uygun olan durumlarda intravenöz yolla verilmelidir. İntravenöz erişimin uygun olmadığı hastalarda **EPREX®**'i subkutan yolla uygulamadan önce PRCA riski dikkate alınmalıdır ("Uyarılar/Önlemler - Saf Kırmızı Hücre Aplazisi" bölümüne bakın).

Tedavi iki fazda yapılır:

- Düzeltme fazı

Haftada 3 kez 50 IU/kg.

Gerekli olduğunda hedef hemoglobin konsantrasyonuna (10-12 g/dl [6,21-7,45 mmol/l]) ulaşıncaya kadar en az dört haftalık aralıklarla haftada üç kez 25 IU/kg'lık artırımlarla doz ayarlaması yapılmalıdır.

- İdame fazı

İdame dozu, 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.

Pediyatrik hemodiyaliz hastaları

EPREX®, pediyatrik hemodiyaliz hastalarında yalnızca intravenöz yolla verilmelidir ("Uyarılar/Önlemler - Saf Kırmızı Hücre Aplazisi" bölümüne bakın).

Tedavi iki fazda yapılır:

- Düzeltme 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.

Erişkin periton diyalizi hastaları

EPREX®, periton diyalizi hastalarında uygun olan durumlarda intravenöz yolla verilmelidir. İntravenöz erişimin uygun olmadığı hastalarda **EPREX®**'i subkutan yolla uygulamadan önce PRCA riski dikkate alınmalıdır ("Uyarılar/Önlemler - Saf Kırmızı Hücre Aplazisi" bölümüne bakın).

Tedavi iki fazda yapılır:

- Düzeltme fazı

Haftada iki kez 50 IU/kg.

Gerekli olduğunda hedef hemoglobin konsantrasyonuna (10-12 g/dl [6,21-7,45 mmol/l]) ulaşıncaya kadar en az dört haftalık aralıklarla haftada iki kez 25 IU/kg'lık artırımlarla doz ayarlaması yapılmalıdır.

- İdame fazı

Hedef hemoglobini (10-12 g/dl [6,21-7,45 mmol/l]) devam ettirmek için olağan doz, iki eşit enjeksiyon şeklinde haftada iki kez 25-50 IU/kg arasındadır.

Erişkin prediyaliz hastaları (Son dönem böbrek yetersizliği olan erişkin hastalar)

EPREX®, böbrek yetersizliği bulunan ve henüz diyaliz görmeyen hastalarda uygun olan durumlarda intravenöz yolla verilmelidir. İntravenöz erişimin uygun olmadığı hastalarda **EPREX®**'i subkutan yolla uygulamadan önce PRCA riski dikkate alınmalıdır ("Uyarılar/Önlemler - Saf Kırmızı Hücre Aplazisi" bölümüne bakın).

Tedavi iki fazda yapılır:

- Düzeltme fazı

Haftada üç kez 50 IU/kg.

Gerekli olduğunda hedef hemoglobin konsantrasyonuna (10-12 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.

DOZ AŞIMI ve TEDAVİSİ

EPREX®'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.

RAF ÖMRÜ

Dıştaki karton ambalaj üzerinde yer alan son kullanma tarihine bakın.

SAKLAMA KOŞULLARI

2-8 °C arasında buzdolabında saklayınız. Dondurmayın, çalkalamayın ve ışıktan koruyun.

Ayaktan tedavide kullanım amacıyla, bir sefere mahsus 3 güne kadar olan bir süre boyunca, hasta **EPREX®**'i buzdolabından çıkartıp, 25 °C'yi geçmeyecek bir sıcaklıkta muhafaza edebilir.

TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ ve AMBALAJ MUHTEVASI

EPREX®, intravenöz veya subkutan enjeksiyona uygun, steril, berrak, renksiz ve tamponlanmış bir parenteral solüsyondür.

EPREX®, parenteral enjeksiyon için:

2.000 IU/1,0 ml Flakon; 6 flakonluk ambalajlarda
4.000 IU/1,0 ml Flakon; 6 flakonluk ambalajlarda
10.000 IU/1,0 ml Flakon; 6 flakonluk ambalajlarda
1.000 IU/0,5 ml Şırınga; 6 şırıngalık ambalajlarda
2.000 IU/0,5 ml Şırınga; 6 şırıngalık ambalajlarda
3.000 IU/0,3 ml Şırınga; 6 şırıngalık ambalajlarda
4.000 IU/0,4 ml Şırınga; 6 şırıngalık ambalajlarda
10.000 IU/1,0 ml Şırınga; 6 şırıngalık ambalajlarda

Kullanıma hazır şırıngalar, kullanım sonrası iğne ucu yaralanmalarını önlemeye yardımcı olmak amacıyla, bir iğne güvenlik düzeneği ile donatılmıştır.

RUHSAT SAHİBİNİN İSİM ve ADRESİ

GÜREL İLAÇ TİCARET A.Ş.
34382 Şişli - İSTANBUL

RUHSAT TARİHİ ve NUMARASI

2.000 IU/1,0 ml Flakon; 26.12.2003 - 115/26
4.000 IU/1,0 ml Flakon; 26.12.2003 - 115/20
10.000 IU/1,0 ml Flakon; 26.12.2003 - 115/23
1.000 IU/0,5 ml Şırınga; 26.12.2003 - 115/25
2.000 IU/0,5 ml Şırınga; 26.12.2003 - 115/19
3.000 IU/0,3 ml Şırınga; 26.12.2003 - 115/24
4.000 IU/0,4 ml Şırınga; 26.12.2003 - 115/21
10.000 IU/1,0 ml Şırınga; 26.12.2003 - 115/22

ÜRETİM YERİ İSİM ve ADRESİ

Flakonlar için;

Janssen-Cilag AG (İsviçre) lisansı ile Cilag AG (İsviçre)

Şırıngalar için;

Janssen-Cilag AG (İsviçre) lisansı ile Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG (Almanya)

Son Ambalaj ve Kalite Kontrol

CILAG AG Hochstrasse 201 CH-8205 Schaffhausen (İsviçre)

REÇETE İLE SATILIR.

Prospektüsün son güncellenme tarihi: 02.04.2010