

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

EPOBEL 8000 IU/ 0.8mL I.V. steril kullanıma hazır enjektör

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

0.8 mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör; 8000 uluslararası birim (IU) epoetin zeta* (rekombinant insan eritropoietini) içerir.

*Rekombinant DNA teknolojisiyle üretilmiştir.

Yardımcı maddeler:

Fenilalanin	0.400 mg
Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat	1.040 mg
Sodyum monohidrojen fosfat dihidrat	4.480 mg
Sodyum klorür	1.744 mg
Sodyum hidroksit 0.1 N	(pH ayarlayıcısı)

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör
Berrak, renksiz çözelti

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Antianemiktir.
- Diyalize giren hastalarda kronik böbrek yetmezliği ile ilgili anemi (renal anemi) tedavisi,
- Prediyaliz hastalarında semptomatik renal anemi tedavisi,
- Bu ilaçların kullanımında hedef hemoglobün (Hb) düzeyi 11-12 g/dL'dir. Hedef hemoglobün Hb > 12 g/dL üzerine çıkarılmamalıdır. Bu ilaçlar Hb=12 g/dL olunca kesilmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

EPOBEL ile tedavi, yukarıdaki endikasyonlara sahip hastaların tedavisinde deneyim sahibi olan hekimlerin denetiminde başlatılmalıdır.

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

- Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda semptomatik aneminin tedavisi:

EPOBEL, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda intravenöz yolla verilmelidir (bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Amaçlanan hemoglobin konsantrasyonu 11 ile 12 g/dL (6.83 - 7.45 mmol/L) arasındadır; ancak pediatrik hastalarda hemoglobin konsantrasyonu 9.5 ile 11 g/dL (5.9- 6.83 mmol/L) arasında olmalıdır. Hemoglobin konsantrasyonunun üst limiti (12 g/dL (7.45 mmol/L)) aşılmamalıdır.

Anemi semptom ve sekelleri yaş, cinsiyet ve hastalığın durumuna göre değişebilir. Hekimin, her bir hastanın klinik gelişimini ve koşullarını incelemesi gereklidir. EPOBEL, hemoglobin konsantrasyonlarını 12 g/dL (7.45 mmol/L)'den daha yüksek olmayacak şekilde arttırmak için intravenöz yolla uygulanmalıdır.

Bireysel değişkenlikten dolayı, hastada bireysel hemoglobin değerleri, istenilen düzeylerin zaman zaman altında veya üstünde gözlemlenebilir. Hemoglobin için hedef düzeyler olan 11 g/dL (6.83mmol/L)- 12 g/dL (7.45mmol/L) arası değerler göz önünde bulundurularak, doz ayarlaması yoluyla hemoglobin değişkenliğinin kontrolü sağlanır.

Sürekli olarak 12 g/dL'den daha yüksek seyreden hemoglobin seviyelerinden kaçınılmalıdır: 12 g/dL (7.45mmol/L)'yi geçen hemoglobin seviyeleri için uygun doz ayarlaması aşağıda belirtilmiştir.

Hemoglobin seviyelerinde 4 haftadan fazla bir süre ile 2 g/dL (1.25 mmol/L)'den yüksek bir artıştan kaçınılmalıdır. Eğer böyle bir durumla karşılaşırsa, uygun doz ayarlaması, belirtildiği gibi yapılmalıdır.

Onaylanmış en düşük EPOBEL dozu ile anemi semptomlarının uygun şekilde kontrolünün sağlandığından emin olmak için, hastalar yakından izlenmelidir.

Şu an ESA (eritropoez stimüle eden ilaçlar) ile tedavi gören hastalar için bu ilaca geçiş: Tedavide, biyobenzer olduğu kanıtlanmış olan Epoetin zeta ile epoetin alfa'nın değiştirilmesi ve diğer 1. jenerasyon epoetinlerden (alfa, beta, zeta) EPOBEL'e geçilmesi, terapötik olarak uygundur. Ancak EPOBEL'den moleküler yapı bakımından tamamen farklı olan 2.jenerasyon ürünlere (darbepoetin ya da PEG-Epoetin beta) geçiş ile ilgili veri bulunmamaktadır.

Kronik böbrek yetmezliği ve klinik olarak belirgin iskemik kalp hastalığı veya konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda idame hemoglobinin konsantrasyonu hedef hemoglobinin konsantrasyonunun üst sınırını aşmamalıdır.

- Erişkin hemodiyaliz hastaları:

Tedavi iki aşama halindedir:

1. Düzeltme aşaması: İntravenöz yoldan haftada 3 kez 50 IU/kg.
Doz ayarlaması gerekli olduğunda bu işlem en az dört hafta süren adımlarla yapılmalıdır. Her adımda, dozdaki artış veya azalma haftada 3 kez 25 IU/kg olmalıdır.
2. İdame aşaması: Hemoglobin değerlerini istenen seviyelerde idame etmek için doz ayarlanması: (11 ile 12 g/dL (6.83-7.45 mmol/L) arasında)
İdame dozu, her bir kronik böbrek yetmezliği hastası için bireyselleştirilmelidir.

Önerilen toplam haftalık doz, 75 ve 300 IU/kg'dır.

Mevcut klinik veriler, başlangıç hemoglobin seviyeleri çok düşük olan (< 6 g/dL veya < 3.75 mmol/L) hastaların, başlangıç anemisi daha az şiddetli olan (Hb > 8 g/dL veya > 5 mmol/L) hastalara göre daha yüksek idame dozlarına ihtiyaç duyabileceklerini göstermektedir.

-Erişkin periton diyalizi hastaları:

Tedavi iki aşama halindedir:

1. Düzeltme aşaması: Başlangıç dozu intravenöz yolla haftada 2 kez 50 IU/kg'dır.
2. İdame aşaması: Hemoglobin değerlerini istenen seviyelerde tutmak için doz ayarı: 11 ile 12 g/dL (6.83-7.45 mmol/L) arasında.
İdame dozu haftada 2 kez, 2 eşit dozda, 25 ile 50 IU/kg arasındadır.

- Erişkin prediyaliz hastaları (Son dönem böbrek yetmezliği olan erişkin hastalar)

Tedavi iki aşama halindedir:

1. Düzeltme aşaması: Başlangıç dozu intravenöz yolla haftada 3 kez 50 IU/kg'dır.
Gerekli olduğunda hedef hemoglobinin konsantrasyonuna (11-12 g/dL [6.83-7.45 mmol/L]) ulaşıncaya kadar en az dört haftalık aralıklarla haftada 3 kez 25 IU/kg'lık artışlarla doz ayarlaması yapılmalıdır.
2. İdame aşaması: Hemoglobin değerlerini istenen seviyelerde tutmak için doz ayarı: 11 ile 12 g/dL arasında (6.83-7.45 mmol/L).
İdame dozu, haftada 3 kez, 17 ile 33 IU/kg arasında

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

Uygulama şekli:

İntravenöz enjeksiyonla uygulanır.

Doz, toplam doza bağlı olarak en az 1-5 dakika boyunca verilmelidir.

Hemodiyaliz hastalarında diyaliz hattındaki uygun bir venöz kanaldan, diyaliz sırasında bir bolus enjeksiyon verilebilir.

Alternatif olarak enjeksiyon, fistül iğnesi yoluyla diyaliz sonunda da verilebilir. Bunu takiben tüpü temizlemek ve tıbbi ürünün sirkülasyona tam olarak ulaşmasını sağlamak için 10 mL sodyum klorür (9 mg/mL (%0.9) enjeksiyonluk çözelti) verilmelidir.

Tedaviye “grip benzeri” semptomlarla tepki veren hastalarda daha yavaş bir enjeksiyon tercih edilir.

EPOBEL intravenöz infüzyonla uygulanmamalıdır.

EPOBEL başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır (bkz. 6.2 Geçimsizlikler).

EPOBEL için kullanım talimatları:

1. Enjektör blisterden çıkarılır.
2. Enjeksiyonluk çözelti, berrak, renksiz olduğunu ve görünebilir partiküller içermediğini garantilemek için kontrol edilmelidir.
3. Koruyucu tıpa, enjeksiyon iğnesinden çıkarılır. Enjektör dikey tutularak ve piston hafifçe yukarı doğru bastırılarak hava çıkarılır.
4. Enjektör artık kullanıma hazırdır.

EPOBEL aşağıdaki koşullarda kullanılmamalıdır:

- Blister yapışmamışsa veya başka bir biçimde hasarlıysa,
- Sıvı, renkliyse veya içinde partiküllerin yüzdüğünü görürseniz,
- Açılmamış blisterde kullanıma hazır enjektörden sıvı sızması veya yoğunlaşma görülüyorsa,
- Kazayla dondurulmuşsa,

Bu tıbbi ürün yalnızca tek kullanımlıktır.

Çalkalamayınız.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

EPOBEL 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.

Kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

Pediyatrik popülasyon:

- Pediyatrik hemodiyaliz hastaları:

Tedavi iki aşamada yapılır:

1. Düzeltme aşaması: İntravenöz yoldan haftada 3 kez 50 IU/kg.
Gerekli olduğunda, hedef hemoglobin konsantrasyonuna (9.5- 11 g/dL (5.90- 6.83 mmol/L)) ulaşıncaya kadar, en az 4 haftalık aralıklarla, haftada 3 kez, 25 IU/kg'lık artışlarla doz ayarlaması yapılmalıdır.
2. İdame aşaması: Hemoglobin (Hb) değerlerini istenen seviyelerde idame ettirmek için doz ayarı: Hb 9.5 ile 11 g/dL (5.9- 6.83 mmol/L) arasında.

Genel olarak vücut ağırlığı 30 kg'ın altındaki çocuklar ve ergenler, 30 kg'ın üstündeki erişkinler ve çocuklardan daha yüksek idame dozlarına ihtiyaç duyarlar. Aşağıdaki idame dozları klinik deneylerde 6 aylık tedaviden sonra gözlenmiştir.

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

Mevcut klinik veriler, başlangıç hemoglobin seviyeleri çok düşük olan (< 6.83 g/dL veya < 4.25 mmol/L) hastaların, başlangıç hemoglobini daha yüksek olan (Hb > 6.83 g/dL veya > 4.25 mmol/L) hastalara göre daha yüksek idame dozlarına ihtiyaç duyabileceklerini göstermektedir.

Geriatrik popülasyon:

EPOBEL'in geriatrik hastalar üzerindeki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir. Geriatrik hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin madde ya da yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Kontrol edilemeyen hipertansiyon
- Herhangi bir eritropoietinle tedaviden sonra Saf Eritrosit Aplazisi (PRCA) gelişen hastalar

- EPOBEL veya herhangi başka bir eritropoietin almamalıdır.
- Herhangi bir nedenle yeterli antitrombotik profilaksi alamayacak hastalar
 - Otolog kan veriminde artış tedavisi öncesindeki ayda miyokardiyal infarktüs veya inme, unstabil angina pectoris, derin ven trombozu riski olan venöz tromboembolik hastalık geçmişi olan hastalar
 - Kansere ve kansere bağlı anemilerde ve kanser kemoterapisine bağlı anemilerde ESA (Eritropoezis Stimüle edici ajanlar) ın kullanılmasının morbitide ve mortaliteyi arttırdığı gözlenmiştir. Bu nedenle; kanser, kansere bağlı ve kanser kemoterapisine bağlı anemilerde ESA (epoetin alfa, epoetin beta, darbepoetin alfa ve benzeri ajanlar) kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Genel:

Eritropoietin alan tüm hastalarda olduğu gibi kan basıncı EPOBEL ile tedavi sırasında artabilir. Kan basıncı EPOBEL ile tedaviden önce, tedavi başlangıcında ve sırasında; önceden epoietin ile tedavi edilmiş olan veya olmayan tüm hastalarda yakından izlenmeli ve yeterli biçimde kontrol edilmelidir. Antihipertansif tedaviyi eklemek veya artırmak gerekli olabilir. Kan basıncı iyi kontrol edilemezse EPOBEL tedavisi kesilmelidir.

Hemoglobinopatileri bulunan, felçli, kanamalı veya yakın geçmişte transfüzyon gerektiren kanama hikayesi olan veya trombosit düzeyi $500 \times 10^9/L$ üzerinde olan hastalarda EPOBEL tedavisinin güvenliliği ve etkinliği belirlenmemiştir. Bu nedenle, bu hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Epoetinlerin sağlıklı insanlar tarafından suistimali hemoglobin değerinin aşırı yükselmesine yol açabilir. Bu yaşamı tehdit edici kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabilir.

EPOBEL epilepsi ve kronik karaciğer yetmezliği varsa dikkatli kullanılmalıdır.

Eritropoietin ile tedavi sırasında normal aralık içindeki trombosit sayımında doza bağlı ortalama bir artış olabilir. Bu artış tedavi devam ederken geriler. Trombosit sayısının tedavinin ilk 8 haftası boyunca düzenli olarak izlenmesi önerilir.

EPOBEL tedavisi başlamadan önce ve tedavi sırasında tüm diğer anemi nedenleri (demir eksikliği, hemoliz, kan kaybı, B₁₂ vitamini veya folik asit eksiklikleri) düşünülmeli ve tedavi edilmelidir. Çoğu durumda serumdaki ferritin değerleri hematokritteki artışla eş zamanlı olarak düşer. Eritropoietin tedavisine en iyi yanıtı alabilmek için yeterli demir stoklarının olması garantilenmelidir:

- Serum ferritin seviyeleri 100 ng/mL altında olan kronik böbrek yetmezliği hastaları veya transferrin doygunluğu %20'nin altında olan tüm hastalar için destekleyici demir tedavisi önerilir (örn. oral yolla 200-300 mg/gün (pediyatrik hastalar için 100-200 mg/gün)). Etkili eritropoiezin sağlanması için, tedaviden önce ve tedavi sırasında tüm hastaların demir durumu değerlendirilmelidir.

Cerrahi ortamda iyi kan yönetimi uygulamaları da her zaman kullanılmalıdır.

Kronik böbrek yetmezliği hastaları:

Antikorların sebep olduğu Saf Eritrosit Aplazisi (PRCA) riski taşıyan hastalarda, EPOBEL'in subkutan kullanımı için immünojenisite verileri yeterli değildir. Bu nedenle renal anemisi olan hastalarda, tıbbi ürün intravenöz olarak uygulanmalıdır.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda idame hemoglobin konsantrasyonu 4.2'de önerildiği gibi hedef hemoglobin konsantrasyonunun üst sınırını aşmamalıdır. Klinik araştırmalarda, eritropoez stimule edici ajanların (ESA) kullanımı ile 12 g/dL'lik (7.45 mmol/L) hedef hemoglobin seviyesi aşıldığında ölüm ve ciddi kardiyovasküler olay görülme riskinde artış gözlenmiştir.

Kontrollü klinik araştırmalar, hemoglobin konsantrasyonları anemi semptomlarının kontrolü için ve kan transfüzyonundan kaçınmak için gerekli seviyeye arttırıldığında, epoetinlerin kullanımının anlamlı yararları olduğunu göstermemiştir.

Hemoglobin seviyeleri, istikrarlı bir seviye elde edilinceye kadar ve sonrasında da periyodik olarak düzenli bir biçimde ölçülmelidir. Hemoglobindeki artış oranı ayda yaklaşık olarak 1 g/dL (0.62 mmol/L) olmalı ve hipertansiyon geliştirme veya kötüleşme riskini en aza indirmek için ayda 2 g/dL'yi (1.24 mmol/L) aşmamalıdır.

Eritropoietin tedavisine yanıt yoksa, neden olabilecek etkenler aranmalıdır. Bu etkenler şunlardan oluşmaktadır: demir, folat veya B₁₂ vitamini eksikliği, alüminyum zehirlenmesi; araya giren enfeksiyonlar; enflamatuvar veya travmatik epizotlar; gizli kan kaybı; hemoliz ve herhangi nedenle kemik iliği fibrozu.

Antikorların aracılık ettiği PRCA vakaları, subkutan yolla uygulanan eritropoietin alan kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda çok nadir bildirilmiştir. Artan transfüzyon ihtiyacıyla birlikte hemoglobinde bir düşüşle (ayda 1-2 g/dL) tanımlanan ani etkinlik eksikliği gelişen hastalarda retikülosit sayımı yapılmalı ve tedaviye cevapsızlığın tipik nedenleri (örn. demir, folat veya B₁₂ vitamini eksikliği, alüminyum zehirlenmesi, enfeksiyon veya enflamasyon, kan kaybı ve hemoliz) araştırılmalıdır. Bir neden bulunmazsa PRCA tanısı için bir kemik iliği incelemesi düşünülmelidir.

PRCA tanısı konursa EPOBEL tedavisi hemen kesilmelidir ve eritropoietine karşı oluşan antikorlar için test yapılması düşünülmelidir. Hastalar başka bir tıbbi ürüne geçirilmemelidir çünkü anti-eritropoietin antikorları diğer eritropoietinlerle çapraz reaksiyona girerler. Diğer PRCA nedenleri dışlanmalı ve uygun terapi başlatılmalıdır.

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda, etkinlik eksikliğinin meydana geliş olasılığını saptamak için retikülosit sayımının düzenli olarak izlenmesi önerilir.

Nadir vakalarda hiperkalemi gözlenmiştir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda aneminin düzeltilmesi, iştahın artmasına, potasyum ve protein alımına yol açabilir. Diyaliz reçetelerinin, üre, kreatinin ve potasyumun istenen aralıkta kalmasını sağlamak için periyodik olarak ayarlanması gerekebilir. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda serum elektrolitleri

izlenmelidir. Serum potasyum seviyesinde yükselme saptanırsa hiperkalemi düzeltilinceye kadar eritropoietin uygulamasının kesilmesi düşünülmelidir.

Hemodiyaliz hastalarında, eritropoietin tedavisi sırasında, hematokrit değerlerinin artması sonucu heparin dozunun sık sık artırılması gerekebilir. Heparinizasyon optimumunda değilse diyaliz sisteminde tıkanma mümkündür.

Bugüne kadar mevcut olan bilgilere dayanarak, henüz diyalize girmeyen böbrek yetmezliği olan erişkin hastalarda, aneminin eritropoietinle düzeltilmesi böbrek yetmezliğinin ilerleme hızını artırmaz.

Bu ilaç, fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilecek fenilalanin içerir.

Bu ilaç, doz başına 1 mmol'den az sodyum (23 mg) içermektedir, yani aslında "sodyumsuz"dur.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Eritropoietinle tedavinin diğer tıbbi ürünlerin metabolizmasını değiştirdiğini gösteren bir kanıt yoktur.

Ancak siklosporin eritrositlere bağlandığından, diğer tıbbi ürünlerle etkileşimde bulunma potansiyeli vardır. Bu yüzden eritropoietin siklosporinle eşzamanlı olarak verirse siklosporinin kan seviyeleri izlenmelidir ve hematokrit yükseldikçe siklosporin dozu ayarlanmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlarda etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

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, EPOBEL kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır.

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

Gebelik dönemi

Epoetin zeta'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/ fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. Ancak, fetal ağırlıkta bu sınıf ilaçlara bağlı olan geri dönüşlü bir azalma göstermektedir (bkz. bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. Bu yüzden gebelik sırasında ilaç tedavisinin faydaları fetusda meydana gelebilecek muhtemel riske karşı incelenerek, gebelik döneminde kullanımında dikkatli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Epoetin zeta'nın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Üreme toksisitesi çalışmalarına dayalı klinik dışı veriler insanlara yönelik potansiyel bir risk ortaya koymamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerinde bilinen bir etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

EPOBEL biyolojik bir tıbbi üründür. EPOBEL ile yapılan klinik çalışmalardan elde edilen veriler, diğer onaylanmış eritropoietinlerin güvenlik profiline uygundur. Diğer onaylanmış eritropoietinlerle yapılan klinik deneylerden elde edilen sonuçlara dayanarak eritropoietinle tedavi edilen hastaların yaklaşık % 8'inin advers olay yaşaması beklenmektedir.

Özellikle tedavi başlangıcında, baş ağrıları, eklem ağrıları, zayıflık duygusu, baş dönmesi ve yorgunluk gibi "grip benzeri" semptomlar meydana gelebilir.

Eritropoietinle tedavi sırasında, özellikle kronik böbrek yetmezliği veya altta yatan malignitesi olan hastalarda bu istenmeyen etkiler gözlenmiştir. Bu istenmeyen etkiler arasında genellikle baş ağrısı (yaygın olmayan) ve kan basıncında doza bağımlı artış sayılabilir (yaygın). Ensefalopati benzeri semptomlar gösteren hipertansif kriz meydana gelebilir. Olası bir uyarı sinyali olarak ani saplanan migren benzeri baş ağrılarına dikkat edilmelidir.

Advers ilaç reaksiyonları aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:

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: Trombositoz

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş ağrısı

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Seyrek: Spesifik olmayan cilt döküntüsü

Kalp- damar hastalıkları

Çok seyrek: Miyokardiyal iskemi, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler kazalar (serebral hemoraj ve serebral enfarktüs), geçici iskemik nöbetler, derin ven trombozu, arteriyel tromboz, pulmoner emboli, anevrizmalar, retinal tromboz ve yapay böbreğin pıhtılaşması gibi trombotik/vasküler olaylar.

Erişkin ve pediyatrik hemodiyaliz hastaları, erişkin periton diyalizine giren hastalar ve henüz diyaliz görmeyen böbrek yetmezliği olan erişkin hastalar:

Epoetin alfa ile tedavi sırasında en sık advers reaksiyon kan basıncında doza bağımlı bir artış veya mevcut hipertansiyonun ağırlaşmasıdır. Kan basıncındaki bu artışlar tıbbi ürünlerle tedavi edilebilir. Kan basıncının izlenmesi özellikle tedavi başlangıcında önerilmektedir.

Aşağıdaki reaksiyonlar da normal veya kan basıncı düşük olan az sayıda hastada meydana gelmiştir:

Sinir sistemi hastalıkları

Seyrek: Ensefalopati benzeri semptomlarla seyreden (örn. baş ağrıları ve konfüzyon) hipertansif kriz ve yaygın tonoklonal nöbetler.

Olası bir uyarı sinyali olarak, ani-keskin migren benzeri baş ağrılarına özellikle dikkat edilmelidir.

Özellikle de hipotansiyona eğilimi olan veya arteriyovenöz fistüler komplikasyonlar (örn. stenoza, anevrizmalar, vs.) gösteren hastalarda şant trombozları ortaya çıkabilir. Bu hastalarda asetilsalisilik asit uygulaması gibi yöntemlerle tromboz profilaksisi ve erken şant revizyonu önerilmektedir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Eritropoietinin tedavi aralığı çok geniştir. Eritropoietinin aşırı dozu, hormonun farmakolojik etkilerinin uzantıları olan etkiler üretebilir. Aşırı yüksek hemoglobin seviyeleri meydana gelirse flebotomi yapılabilir. Gerekğinde ilave destekleyici bakım sağlanmalıdır. Hemoglobin düzeylerinin aşırı olması durumunda, geçici olarak EPOBEL verilmemelidir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antianemik preparatlar, eritropoietin

ATC kodu: B03XA01

Etki mekanizması:

Eritropoietin, mitoz stimüle edici bir faktör ve farklılaştırıcı bir hormon olarak, kök hücre prekürsörlerinden alyuvar oluşumunu stimüle eden bir glikoproteindir.

Eritropoietinin moleküler ağırlığı 32.000-40.000 dalton'dur. Molekülün protein kısmı, toplam moleküler ağırlığa yaklaşık %58 katkıda bulunur ve 165 amino asitten oluşur. Dört karbonhidrat zinciri üç N-glikosidik bağ ve bir O-glikosidik bağ üzerinden proteine bağlanmıştır. Epoetin zeta, anemik hastaların idrarından izole edilmiş endojen insan eritropoietin ile aminoasit diziliminde özdeş bulunmuş olup, karbonhidrat bileşiminde benzerdir.

Eritropoietinin biyolojik etkililiği, çeşitli *in vivo* hayvan modellerinde gösterilmiştir (normal ve anemik sıçanlarda, polisitemik farelerde). Eritropoietin uygulamasından sonra hem Hb değerleri hem de retikülosit sayımları ⁵⁹Fe-inkorporasyon hızı ile birlikte artmaktadır.

In vitro olarak eritropoietinle inkübasyondan sonra (fare dalak hücresi kültürü), eritroid nüveli dalak hücrelerinde ³H timidin inkorporasyonunun arttığı bulunmuştur. Eritropoietinin spesifik olarak eritropoiezisi stimüle edip, lökopoiezisi etkilemediği, insan kemik iliği hücrelerinin hücre kültürü çalışmalarıyla gösterilebilir. Eritropoietinin kemik iliği hücreleri üzerine sitotoksik etkisi saptanamamıştır.

Eritropoietin, diğer hematopoietik büyüme faktörlerinde olduğu gibi, insan endotelial hücreleri üzerinde *in vitro* stimüle edici özellikler göstermiştir.

Klinik araştırmalar:

Epoetin'in IV uygulamasını takiben, farmakodinamiği ilk 2 hafta içinde retikülosit sayısında bir artış gösterir. Bu artış, 2-6 hafta içinde hematokrit ve hemogloblin tayininin ortaya çıkardığı gibi kırmızı kan hücrelerinde bir yükselmeyi izlemiştir. Epoetin'in SC yolla uygulanmasının ardından, 3-4 gün içinde retikülosit sayısında artış izlenmiştir. Bu artışın, 8-11(13) günler civarında pik yaptığı ve 22. gün itibariyle taban seviyesine döndüğü belirtilmiştir. 1800 IU/kg'a kadar tek doz kullanımı için, retikülosit eğri altındaki alan (EAA) ve epoetin maruz kalımı arasında doğrusal bir ilişki bulunmaktadır. Epoetin'e verilen retikülosit yanıtında bireyler arası yüksek değişkenlik mevcuttur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Protein yapısından dolayı, gastro-intestinal sistemde bozulması nedeniyle, parenteral yolla uygulanmalıdır.

Emilim:

Subkutan enjeksiyondan sonra epoetin serum seviyeleri, intravenöz enjeksiyondan sonra elde edilen seviyelerden çok daha düşüktür, seviyeler yavaş yavaş artmakta ve dozdan 12 ile 18 saat sonra bir pik noktasına ulaşmaktadır. Subkutan enjeksiyondan sonra erişilen doruk noktası, her zaman intravenöz yol kullanılırken elde edilen doruğun çok altındadır (değerin yaklaşık 1/20'si).

Dağılım:

Epoetin, plazma volümüne yaklaşan ya da geçen, dağılım hacmi (vücut ağırlığının %4-5'i kadar) ile tek kompartımana dağıldığı izlenmiştir. Birikim olmamıştır. İlk enjeksiyondan 24 saat sonra ve son enjeksiyondan 24 saat sonra belirlenen seviyeler aynı kalmıştır.

Biyotransformasyon:

Protein metabolizması genel olarak anlaşıldığından (ör. daha küçük peptitlere ve amino asitlere enzimatik olarak degradasyon), sitokrom P450'nin katıldığı bir biyotransformasyon beklenmemektedir.

Eliminasyon:

Multipl doz intravenöz uygulamadan sonra yapılan eritropoietin ölçümleri, sağlıklı gönüllülerde yaklaşık 4 saatlik bir yarılanma ömrü ve böbrek yetmezliği olan hastalarda yaklaşık 5 saatlik bir yarılanma ömrü olduğunu göstermiştir. Çocuklarda yaklaşık 6 saatlik bir yarılanma ömrü bildirilmiştir.

Subkutan yol için yarılanma ömrünü değerlendirmek zordur ve yaklaşık 24 saat olduğu tahmin edilmektedir. Subkutan enjekte edilen eritropoietinin biyoyararlanımı, intravenöz tıbbi ürününden çok daha düşüktür ve yaklaşık olarak %20'dir.

Doğrusal/ doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Cinsiyet:

Kadınlarda kullanımı esnasında 4.6. Gebelik ve laktasyon bölümündeki uyarıların göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Böbrek yetmezliği:

EPOBEL, kronik böbrek hastalarında görülen semptomatik aneminin tedavisinde kullanıldığından, kısa ürün bilgilerinin tamamı bu hasta grubuna yönelik bilgiler içermektedir. Bu sebeple, bu bölümde böbrek yetmezliği olan hastalar için ayrıca özel bilgi verilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Kronik karaciğer yetmezliği olan hastalarda metabolizma yavaşlamış olduğu için dikkatli kullanılması gerektiği bildirilmiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda dozun ayarlanması gerekmektedir. 4.2. Pediyatrik popülasyon bölümüne bakınız. Çocuklarda yaklaşık 6 saatlik bir yarılanma ömrü bildirilmiştir.

Geriatrik popülasyon:

EPOBEL'in geriatrik hastalar üzerindeki güvenilirlik ve etkinliği incelenmemiştir. Geriatrik hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Epoetin alfanın yarı ömrü, erişkin ve yaşlı hastalarda benzerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Köpekler ve sıçanlarda (maymunlarda yapılmamıştır) yapılan bazı klinik öncesi toksikoloji çalışmalarında, eritropoietin 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).

Epoetinle 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 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.

Eritropoietin, 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

Sodyum monohidrojen fosfat dihidrat
Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat
Sodyum klorür
Kalsiyum klorür dihidrat
Polisorbat 20
Glisin
Lösin
İzolösin
Treonin
Glutamik asit
Fenilalanin
Enjeksiyonluk su
Sodyum hidroksit (pH ayarlayıcısı)
Hidroklorik asit (pH ayarlayıcısı)

6.2. Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında muhafaza ediniz (2°C ile 8°C arasında).
Dondurmayınız. Donmuş ürünü çözüp kullanmayınız.
Işıktan korumak için ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Sabit çelik enjeksiyon iğneli ve PTFE kaplamalı piston tıpalı kullanıma hazır Tip 1 cam enjektör

Her kullanıma hazır enjektör 0.8 mL enjeksiyonluk çözelti içerir.

Ürün 1 ve 6 adet kullanıma hazır enjektör içeren iki farklı ambalajda sunulmaktadır.

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

NOBEL İLAÇ PAZARLAMA VE SANAYİİ LTD. ŞTİ.

İnkılap Mah. Akçakoca Sok. No:10

Ümraniye 34768 İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

129/34

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.11.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ