

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

▼ 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?

EPOBEL 3000 IU/ 0.9mL I.V./ S.C. steril kullanıma hazır enjektör
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

0.9 mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır enjektör; 3000 uluslararası birim (IU) epoetin zeta* (rekombinant insan eritropoietini) içerir.

*Rekombinant DNA teknolojisi ile Çin hamsteri yumurtalık hücre dizisi kullanılarak üretilmiş bir biyobenzerdir.

Yardımcı maddeler:

| | |
|-------------------------------------|-------------------|
| Fenilalanin | 0.45 mg |
| Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat | 1.17 mg |
| Sodyum monohidrojen fosfat dihidrat | 5.04 mg |
| Sodyum klorür | 1.962 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,

- Hb \leq 10 g/dL olan hastalarda ve myelodisplastik 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 \leq 500 MU/mL ve kemik iliğinde blast sayısı $<$ %5 altında olan hastalarda Eritropoezis Stimüle edici Ajanların (ESA) kullanılması endikedir.
- Bu ilaçların kullanımında hedef hemoglobın (Hb) düzeyi 12 g/dL'nin üzerinde olmamalıdır. Bu ilaçlar Hb= 12 g/dL olunca kesilmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

EPOBEL tedavisi, yukarıdaki hastalıklara sahip hastaların tedavisinde deneyim sahibi olan hekimlerin denetiminde başlatılmalıdır.

Pozoloji/ uygulama sıklığı ve süresi:

- Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda semptomatik aneminin tedavisi:

EPOBEL, subkutan veya intravenöz yolla uygulanmalıdır.

Amaçlanan hemoglobın konsantrasyonunun üst limiti 12 g/dL (7.45 mmol/L)'dir; ancak pediyatrik hastalarda hemoglobın konsantrasyonu 9.5 ile 11 g/dL (5.9- 6.83 mmol/L) arasında olmalıdır. Hemoglobın 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, hemoglobın konsantrasyonlarını 12 g/dL (7.45 mmol/L)'den daha yüksek olmayacak şekilde arttırmak için subkutan veya intravenöz yolla uygulanmalıdır.

Bireysel değişkenlikten dolayı, hastada bireysel hemoglobın değerleri, istenilen düzeylerin zaman zaman altında veya üstünde gözlemlenebilir. Hemoglobın için en yüksek hedef düzey olan 12 g/dL (7.45 mmol/L) göz önünde bulundurularak, doz ayarlaması yoluyla hemoglobın değişkenliğinin kontrolü sağlanır.

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

Hemoglobın seviyelerinde 4 haftalık süre zarfında 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 hemoglobin konsantrasyonu hedef hemoglobin konsantrasyonunun üst sınırını aşmamalıdır.

- Erişkin hemodiyaliz hastaları:

EPOBEL, subkutan veya intravenöz yolla uygulanmalıdır.

Tedavi iki aşama halindedir:

1. Düzeltme aşaması: 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: maksimum hemoglobin seviyesi 12 g/dL (7.45 mmol/L). İdame dozu, her bir kronik böbrek yetmezliği hastası için bireyselleştirilmelidir.

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

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:

EPOBEL, subkutan veya intravenöz yolla uygulanmalıdır.

Tedavi iki aşama halindedir:

1. Düzeltme aşaması: Başlangıç dozu haftada 2 kez 50 IU/kg'dır.

2. İdame aşaması: Hemoglobin değerlerini istenen seviyelerde tutmak için doz ayarı: maksimum hemoglobin seviyesi 12 g/dL (7.45 mmol/L). İdame dozu haftada 2 kez, 2 eşit dozda, 25 ile 50 IU/kg arasındadır.

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

EPOBEL, subkutan veya intravenöz yolla uygulanmalıdır.

Tedavi iki aşama halindedir:

1. Düzeltme aşaması: Başlangıç dozu haftada 3 kez 50 IU/kg'dır.

Gerekli olduğunda, en az dört haftalık aralıklarla haftada 3 kez 25 IU/kg'lık artışlarla doz ayarlaması yapılmalıdır (maksimum hemoglobin seviyesi 12 g/dL (7.45 mmol/L)).

2. İdame aşaması: Hemoglobın değerlerini istenen seviyelerde tutmak için doz ayarı: maksimum hemoglobın seviyesi 12 g/dL (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.

Myelodisplastik sendromda (MDS) semptomatik anemi tedavisi

Çözelti subkutan yolla uygulanmalıdır ve haftalık doz 3-7 tek doza bölünebilir. Tavsiye edilen başlangıç dozu haftada 30.000 IU'dır (ortalama vücut ağırlığındaki bir hasta baz alındığında, yaklaşık haftada 450 IU/kg vücut ağırlığına karşılık gelir).

Hb \leq 10 g/dL olan hastalarda ve myelodisplastik 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 \leq 500 MU/mL ve kemik iliğinde blast sayısı $<$ %5 altında olan hastalarda EPOBEL'in kullanılması endikedir.

Eğer dört haftadan sonra hastanın hemoglobın değerleri en az 1 g/dL (0,62 mmol/L) yükselirse aynı doz ile devam edilmelidir. Eğer hemoglobın değeri en az 1 g/dL yükselmezse haftalık dozun iki katına çıkarılması düşünölmelidir.

Myelodisplastik sendromu olan hastaların tedavisinin 8. haftasında hemoglobın en az 1 g/dL (0,62 mmol/L) artmazsa daha ileri tedavinin yarar sağlaması olası değildir ve tedavi kesilmelidir. Maksimum doz haftada 60.000 IU'yu aşmamalıdır.

Her bir hasta için terapötik hedefe ulaşıldığında, hemoglobını bu seviyede tutmak için doz %25-50 azaltılmalıdır. Eğer gerekirse, hemoglobın seviyelerinin 12 g/dL'yi aşmamasını sağlamak için daha fazla doz azaltımı uygulanabilir.

Hemoglobın artışı, 4 haftada 2 g/dL (1.3 mmol/L)'den fazla ise doz %25-50 azaltılmalıdır.

Uygulama şekli:

Intravenöz enjeksiyon:

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).

Subkutan enjeksiyon:

Genellikle bir enjeksiyon bölgesinde maksimum volüm, 1 ml'lik hacmi aşmamalıdır. Daha büyük hacimlerde enjeksiyon için birden fazla bölge seçilmelidir.

Enjeksiyonlar ekstremitelere veya karın ön duvarına yapılmalıdır.

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 bilgisi 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.

2 yaşın altındaki bebeklerde kronik böbrek hastalığına bağlı gelişen anemi belirtilerinde EPOBEL kullanılmamalıdır.

Geriatrik popülasyon:

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

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin madde ya da yardımcı maddelerin herhangi birine karşı aşırı duyarlılık
- Herhangi bir eritropoietinle tedaviden sonra Saf Eritrosit Aplazisi (PRCA) gelişen hastalar EPOBEL veya herhangi başka bir eritropoietin almamalıdır.
- Kontrol edilemeyen hipertansiyon
- Otolog kan veriminde artış tedavisi öncesindeki ayda miyokardiyal infarktüs veya inme, unstabil angina pectoris, venöz tromboembolik hastalık geçmişi olanlar gibi derin ven trombozu riski artmış olan hastalar
- Herhangi bir nedenle yeterli antitrombotik profilaksi alamayacak hastalar
- Kanser ve kansere bağlı anemilerde ve kanser kemoterapisine bağlı anemilerde ESA (Eritropoezis Stimüle edici ajanlar) in 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

UYARI: ESA'LAR ÖLÜM, MİYOKARD INFARKTÜSÜ, İNME, VENÖZ TROMBOEMBOLİZM, VASKÜLER GİRİŞ YOLU TROMBOZU VE TÜMÖR PROGRESYONU VEYA NÜKSETMESİ RİSKİNİ ARTIRIR.

Kronik böbrek hastalarında eritropoezis-stimüle edici ajanlar ile tedaviye hemoglobin düzeyi 10 g/dL'nin altında başlanması düşünülmeli ve 12 g/dl nin üzerinde tedavi kesilmelidir.

Doz bireyselleştirilmesi ve kırmızı kan hücreleri transfüzyonu ihtiyacını azaltmak için yeterli olan en düşük doz kullanılmalıdır.

Özellikle tedaviye yeterli cevap vermeyen hastalarda hedef hemoglobin düzeyine (10-12 g/dl) ulaşmak için yapılacak doz artışında dikkatli olunmalıdır.

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

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 etkililiği 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.

Hemoglobin düzeyinde paradoksal bir azalma ve düşük retikülosit sayıları ile ilişkili şiddetli anemi gelişimi, epoetinler ile tedavinin derhal kesilmesini ve anti-eritropoietin antikor testinin yapılmasını gerektirir. İnterferon ve ribavirin ile tedavi edilen hepatit C hastalarında epoetin eşzamanlı kullanımı durumunda vakalar bildirilmiştir. Epoetinler hepatit C ile ilişkili aneminin tedavisinde onaylanmamıştır.

Kronik böbrek yetmezliği hastaları:

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda idame hemoglobin konsantrasyonu 4.2'de önerildiği gibi hedef hemoglobin konsantrasyonunun üst sınırını aşmamalıdır. Kronik böbrek hastaları ile yapılan kontrollü araştırmalarda, eritropoezis-stimüle edici ajanlar hedef hemoglobin seviyesi 12 g/dL'nin üzerinde uygulandığında hastalarda ölüm, ciddi kardiyovasküler reaksiyonlar ve inme riskinde artış görülmüştür. Kronik böbrek hastalarında ESA (eritropoez stimüle edici ajan) tedavisi hemoglobin düzeyi 10 g/dl' nin altında olduğu zaman düşünülmelidir. Doz bireyselleştirilmeli ve kırmızı kan hücreleri transfüzyon ihtiyacını azaltmak için yeterli olan en düşük dozda kullanılmalıdır. Hedef hemoglobin düzeyi 10-12 g/dl arasındadır. Özellikle tedaviye yeterli cevap vermeyen hastalarda hedef hemoglobin düzeyine ulaşmak için yapılacak doz artışında dikkatli olunmalıdır.

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

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.

EPOBEL ile subkutan yoldan tedavi edilen kronik böbrek yetmezliği hastaları; düzenli olarak; önceden bu tedaviye yanıt veren hastalarda, EPOBEL tedavisine yanıt alamama ya da yanıtta azalma gibi tanımlanan etkinlik kaybı açısından düzenli olarak kontrol edilmelidirler. Bu, hemoglobinde devamlı azalmaya karşılık, EPOBEL dozunda artış ile karakterizedir.

Eritropoietin tedavisine yanıt yoksa, neden olabilecek etkenler aranmalıdır. Bu etkenler şunlardan oluşmaktadır: demir, folat veya B₁₂ vitamini eksikliği, alüminyum zehirlenmesi; araya giren enfeksiyonlar; enflamatuar 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 antikolar için test yapılması düşünülmelidir. Hastalar başka bir tıbbi ürüne geçirilmemelidir çünkü anti-eritropoietin antikoları 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.

Yüksek kümülatif epoetin dozları artmış mortalite riski, ciddi kardiyovasküler ve serebrovasküler durum riskiyle ilişkili olabileceğinden, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda epoetin dozlarının artırılmasında dikkatli olunmalıdır. Epoetine zayıf hemoglobin yanıtı veren hastalarda, zayıf yanıt için alternatif açıklamalar düşünülmelidir.

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 optimumda 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 sodyum içermediği kabul edilebilir.

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

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 verilirse 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, üreme toksisitesi göstermiştir. 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 fetusta 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

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir.

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 güvenlilik 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.

Eritropoietik ajanları kullanan hastalarda; miyokard iskemisi, miyokard enfarktüsü, serebrovasküler olaylar (serebral hemoraji ve serebral enfarktüs), geçici iskemik ataklar, derin ven trombozu, arteriyel tromboz, pulmoner emboli, anevrizmalar, retina trombozu ve suni böbreğin pıhtılaşması gibi trombotik/vasküler olaylar bildirilmiştir.

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).

| Sistem/Organ Sınıflandırması | Sıklık | İstenmeyen etki |
|--|---------------------|---|
| Kan ve lenf sistemi hastalıkları | çok seyrek | trombositoz |
| | bilinmiyor | antikor kaynaklı eritroblastopeni (PRCA) |
| Bağışıklık sistemi hastalıkları | seyrek | aşırı duyarlılık reaksiyonları |
| | çok seyrek | anafilaktik reaksiyon |
| Sinir sistemi hastalıkları | çok yaygın | baş dönmesi (kronik böbrek yetmezliği hastaları) |
| | | baş ağrısı (kanser hastaları) |
| | yaygın | inme |
| | | baş dönmesi (kanser hastaları) |
| | yaygın olmayan | baş ağrısı (kronik böbrek yetmezliği hastaları) |
| | | serebral hemoraji |
| | bilinmiyor | serebral enfektüs |
| | | hipertansif ensefalopati |
| | | geçici iskemik ataklar |
| Göz hastalıkları | bilinmiyor | retina trombozu |
| Kalp hastalıkları | bilinmiyor | miyokard enfarktüsü |
| | | miyokard iskemisi |
| Vasküler hastalıklar | yaygın | derin ven trombozu (kanser hastaları) |
| | | kan basıncında artış |
| | bilinmiyor | anevrizmalar |
| | | arteriyal tromboz |
| | | derin ven trombozu (kronik böbrek yetmezliği hastaları) |
| | hipertansif krizler | |
| Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar | yaygın | pulmoner emboli (kanser hastaları) |
| | bilinmiyor | pulmoner emboli (kronik böbrek yetmezliği hastaları) |
| Deri ve deri altı doku hastalıkları | yaygın | spesifik olmayan kızarıklıklar |
| | çok seyrek | anjioödem |
| | bilinmiyor | kaşıntı |
| Kas-iskelet bozuklukları, bağdoku ve kemik hastalıkları: | çok yaygın | eklem ağrıları (kronik böbrek yetmezliği hastaları) |
| | yaygın | eklem ağrıları (kanser hastaları) |
| | | grip benzeri semptomlar (kronik böbrek |

| | | |
|--|------------|--|
| Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar: | çok yaygın | yetmezliği hastaları) |
| | | güçsüzlük hissi (kronik böbrek yetmezliği hastaları) |
| | | yorgunluk (kronik böbrek yetmezliği hastaları) |
| | yaygın | grip benzeri semptomlar (kanser hastaları) |
| | | güçsüzlük hissi (kanser hastaları) |
| | | yorgunluk (kanser hastaları) |
| Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar | yaygın | sunî böbrek pıhtılaşması |

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

EPOBEL ile tedavi sırasında en sık advers reaksiyon kan basıncında doza bağımlı bir artış veya mevcut hipertansiyonun ağırlaşmasıdır. Kan basıncındaki bu artışlar tıbbî 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 tonik-klonik nöbetler.

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

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

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

Eritropoietinin tedavi aralığı çok geniştir. Eritropoietinin aşırı dozu, hormonun farmakolojik etkilerinin uzantıları olan etkiler üretebilir. Aşırı yüksek hemoglobin seviyeleri meydana gelirse flebotomi yapılabilir. Gerektiğinde ilave destekleyici bakım sağlanmalıdır. Hemoglobinin 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 bileşimi bakımından da 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 hemoglobin 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, retikülositin eğri altındaki alanı (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 yapısında olmasından 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.

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, retikülositin eğri altındaki alanı (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.

Geriyatrik popülasyon:

EPOBEL'in geriyatrik hastalar üzerindeki güvenilirlik ve etkililiği incelenmemiştir. Geriyatrik hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Epoetin alfanın yarı-ömrü, erişkin ve yaşlı hastalarda benzerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Köpekler ve sıçanlarda (maymunlarda yapılmamıştır) yapılan bazı klinik öncesi toksikoloji çalışmalarında, eritropoietin tedavisinin, subklinik kemik iliği fibrozisi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (kemik iliği fibrozisi 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. Uzun dönem karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır. Literatürde, eritropoietinin tümör proliferasyonunda majör bir rol oynayabileceğine dair çelişkili raporlar bulunmaktadır. Bu raporlar, insan tümör örneklerinden *in vitro* bulgulara dayanarak hazırlanmıştır fakat klinik açıdan önemi belirsizdir.

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

30 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.

Ambulatuvar amaçlı kullanım için, hasta ürünü buzdolabından çıkarabilir ve 3 güne kadar süren tek bir periyot boyunca oda sıcaklığında saklayabilir (25°C'nin üstünde olmamalı).

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 0.9 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.
Ümraniye 34768 İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

129/35

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 13.11.2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ