Epotex® Benta

Recombinant Human Erythropoietin Alpha (rHuEPO Alpha)

FORMS AND PRESENTATION
Epotex® 2000 Benta: Injectable 1 mL. Box of 1 prefilled syringe.
Epotex® 4000 Benta: Injectable 1 mL. Box of 1 or 6 prefilled syringes.
COMPOSITION
Epotex® 2000: Each 1 mL contains Recombinant Human Erythropoietin Alpha 2000 IU.
Epotex® 4000: Each 1 mL contains Recombinant Human Erythropoietin Alpha 4000 IU.
Excipients: human serum albumin, sodium citrate, sodium chloride, citric acid, water for injection.
PHARMACOLOGICAL PROPERTIES
Pharmacodynamic properties
Pharmacotherapeutic group: anti-anaemic, ATC code: B03XA01.
Mechanism of action
Erythropoietin (EPO) is a glycoprotein hormone produced primarily by the kidney in response to hypoxia that regulates red blood cell production (RBC), acting on erythroid precursors. EPO binds to receptors, triggers cell signaling, prevents cell death, and promotes cell growth with molecular weight: 32,000-40,000 daltons. EPO primarily stimulates RBC and may be found on some tumor cells.
Pharmacokinetic properties
Intravenously (IV) administered rHuEPO Alpha is eliminated via first-order kinetics with a half-life of 4-13 hours in adult and pediatric chronic renal failure (CRF) patients. Plasma EPO remains detectable for 24 hours within therapeutic doses. Subcutaneous (SC) administration leads to peak serum levels in 5-24 hours, with a gradual decline. Pediatric pharmacokinetics are similar to that of adults. Limited data available for neonates.
INDICATIONS
Epotex® Benta is indicated:
- for the treatment of symptomatic anaemia associated with CRF:
• in adults and paediatrics aged 1 to 18 years on haemodialysis and adult patients on peritoneal dialysis.
• in adults with renal insufficiency not yet undergoing dialysis for the treatment of severe anaemia of renal origin accompanied by clinical symptoms in patients.
- in adults receiving chemotherapy for solid tumours, malignant lymphoma or multiple myeloma, and at risk of transfusion as assessed by the patient's general status (e.g. cardiovascular status, pre-existing anaemia at the start of chemotherapy) for the treatment of anaemia and reduction of transfusion requirements.
- in adults in a predonation programme to increase the yield of autologous blood. Treatment should only be given to patients with moderate anaemia (haemoglobin (Hb) concentration range 10-13 g/dL [6.2 to 8.1 mmol/L], no iron deficiency) if blood saving procedures are not available or insufficient when the scheduled major elective surgery requires a large volume of blood (4 or more units of blood for females or 5 or more units for males).
- for non-iron deficient adults prior to major elective orthopaedic surgery having a high perceived risk for transfusion complications to reduce exposure to allogeneic blood transfusions. Use should be restricted to patients with moderate anaemia (e.g. Hb concentration range 10-13 g/dL) who do not have an autologous predonation programme available and with expected moderate blood loss (900 to 1,800 mL).
- for the treatment of symptomatic anaemia (Hb concentration of ≤10 g/dL) in adults with low- or intermediate-1-risk primary myelodysplastic syndromes (MDS) who have low serum erythropoietin (<200 mU/mL).
CONTRAINDICATIONS
-Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed.
-Patients who develop pure red cell aplasia (PRCA) following treatment with any erythropoietin.
-Uncontrolled hypertension.
-All contraindications associated with autologous blood predonation programmes should be respected in patients being supplemented with rHuEPO.
-The use of rHuEPO Alpha in patients scheduled for major elective orthopaedic surgery and not participating in an autologous blood predonation programme is contraindicated in patients with severe coronary, peripheral arterial, carotid or cerebral vascular disease, including patients with recent myocardial infarction or cerebral vascular accident.
-Surgery patients who for any reason cannot receive adequate antithrombotic prophylaxis.
PRECAUTIONS
-Hypertensive crisis with encephalopathy and seizures, requiring the immediate attention of a physician and intensive medical care, have occurred also during rHuEPO Alpha treatment in patients with previously normal or low blood pressure. Particular attention should be paid to sudden stabbing migraine-like headaches as a possible warning signal.
-rHuEPO Alpha should be used with caution in patients with epilepsy, history of seizures, or medical conditions associated with a predisposition to seizure activity such as CNS infections and brain metastases.
-rHuEPO Alpha should be used with caution in patients with chronic liver failure.
-An increased incidence of thrombotic vascular events (TVEs) has been observed in patients receiving erythropoiesis-stimulating agents (ESAs). These include venous and arterial thromboses and embolism (including some with fatal outcomes), obesity and prior history of TVEs such as deep venous thrombosis, pulmonary emboli, retinal thrombosis, and myocardial infarction. Additionally, cerebrovascular accidents (including cerebral infarction, cerebral haemorrhage and transient ischaemic attacks) have been reported.
-All other causes of anaemia (iron, folate or Vitamin B_{12} deficiency, aluminium intoxication, infection or inflammation, blood loss, haemolysis and bone marrow fibrosis of any origin) should be evaluated and treated prior to initiating therapy with rHuEPO Alpha, and when deciding to increase the dose. In most cases, the ferritin values in the serum fall simultaneously with the rise in packed cell volume.
-Very rarely, development or exacerbation of porphyria has been observed in rHuEPO Alpha treated patients. rHuEPO Alpha should be used with caution in patients with porphyria.
-Severe cutaneous adverse reactions (SCARs) including Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN), which can be life-threatening or fatal, have been reported in association with epoetin treatment. At the time of prescription, patients should be advised of the signs and symptoms and monitored closely for skin reactions.
-Pure Red Cell Aplasia: rHuEPO Alpha is not approved in the management of anaemia associated with hepatitis C.
-Chronic renal failure patients being treated with rHuEPO Alpha should have Hb levels measured on a regular basis until a stable level is achieved, and periodically thereafter.
Shunt thromboses have occurred in haemodialysis patients, especially in those who have a tendency to hypotension or whose arteriovenous fistulae exhibit complications (e.g. stenoses, aneurysms, etc.). Serum electrolytes should be monitored in chronic renal failure patients. Occlusion of the dialysis system is possible if heparinisation is not optimum.
-Cancer patients being treated with rHuEPO Alpha should have Hb levels measured on a regular basis until a stable level is achieved, and periodically thereafter. The role of ESAs on tumour progression or reduced progression-free survival cannot be excluded.
In cancer patients receiving chemotherapy, the 2-to-3-week delay between ESA administration and the appearance of EPO-induced red cells should be taken into account when assessing if rHuEPO Alpha therapy is appropriate (patient at risk of being transfused).
-Surgery patients in autologous predonation programmes: All special warnings and special precautions should be respected.
-Patients scheduled for major elective orthopaedic surgery: Good blood management practices should always be used in the perisurgical setting. And these patients should receive adequate antithrombotic prophylaxis. Therefore, rHuEPO Alpha should not be used in patients with baseline Hb >13 g/dL.
Effects on ability to drive and use machines
No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.
PREGNANCY AND LACTATION
Limited data in pregnant women; use if benefits outweigh risks. Unknown if EPO excreted in breast milk; caution advised for nursing women.
DRUG INTERACTIONS
Treatment with rHuEPO Alpha does not affect the metabolism of other drugs.
ADVERSE EFFECTS
The following adverse reactions from clinical investigations are listed below:
Very common (≥1/10): pyrexia; diarrhoea, nausea, vomiting.
Common (≥ 1/100 to <1/10): arthralgia, bone pain, myalgia, pain in extremity; chills, influenza like illness, injection site reaction, oedema peripheral; arthralgia, bone pain, myalgia, pain in extremity; rash; cough; headache; hypertension, venous and arterial thromboses.
Uncommon (≥1/1,000 to <1/100): urticaria; respiratory tract congestion; convulsion; hypersensitivity; hyperkalaemia.
Rare (≥1/10,000 to <1/1,000): pure red cell aplasia, thrombocythemia; anaphylactic reaction; porphyria acute.
Not known (cannot be estimated from the available data): drug ineffective; angioneurotic oedema; hypertensive crisis.
DOSAGE AND ADMINISTRATION
Method of administration
Precautions to be taken before handling or administering the medicinal product. As with any other injectable product, check that there are no particles in the solution or change in colour.
-IVadministration: administer over at least one to five minutes, depending on the total dose. In haemodialysed patients, a bolus injection may be given during the dialysis session through a suitable venous port in the dialysis line. Alternatively, the injection can be given at the end of the dialysis session via the fistula needle tubing, followed by 10 mL of isotonic saline to rinse the tubing and ensure satisfactory injection of the product into the circulation.
A slower administration is preferable in patients who react to the treatment with "flu-like" symptoms. Do not administer Epotex® Benta by IV infusion or in conjunction with other drug solutions.
-SC administration: a maximum volume of 1 mL at one injection site should generally not be exceeded. In case of larger volumes, more than one site should be chosen for the injection. The injections should be given in the limbs or the anterior abdominal wall. In those situations, in which the physician determines that a patient or caregiver can safely and effectively administer Epotex® Benta subcutaneously themselves, instruction as to the proper dosage and administration should be provided.
Treatment of symptomatic anaemia in adult and pediatric chronic renal failure patients
Anaemia symptoms and sequelae may vary with age, gender, and co-morbid medical conditions; a physician's evaluation of the individual patient's clinical course and condition is necessary. The recommended desired haemoglobin concentration range is 10-12 g/dL (6.2 to 7.5 mmol/L). Epotex® Benta should be administered in order to increase Hb to not >12 g/dL (7.5 mmol/L). A rise in haemoglobin of >2 g/dL (1.25 mmol/L) over a 4 weeks period should be avoided. If it occurs, appropriate dose adjustment should be made as provided. Due to intra-patient variability, occasional individual haemoglobin values for a patient above and below the desired Hb concentration range may be observed. Hb variability should be addressed through dose management, with consideration for the haemoglobin concentration range mentioned above. In paediatric patients on haemodialysis where IV access is readily available, administration by the IV route is preferable and the recommended haemoglobin concentration range is 9.5-11 g/dL (5.9 to 6.8 mmol/L). A sustained haemoglobin level of >12 g/dL (7.5 mmol/L) should be avoided. If the Hb is rising by more than 2 g/dL (1.25 mmol/L) per month, or if the sustained Hb exceeds 12 g/dL (7.5 mmol/L) reduce the Epotex® Benta dose by 25%. If the Hb exceeds 13 g/dL (8.1 mmol/L), discontinue therapy until it falls below 12 g/dL (7.5 mmol/L) and then reinstitute Epotex® Benta therapy at a dose 25% below the previous dose. Patients should be monitored closely to ensure that the lowest approved effective dose of Epotex® Benta is used to provide adequate control of anaemia and of the symptoms of anaemia whilst maintaining a Hb concentration ≤12 g/dL (7.5 mmol/L).
Adult and paediatric haemodialysis patients
In patients on haemodialysis where intravenous access is readily available, administration by the IV route is preferable. The treatment is divided into two stages:
-Correction phase: 50 IU/kg, 3 times per week. If necessary, increase or decrease the dose by 25 IU/kg (3 times per week) until the desired Hb concentration range 10-12 g/dL (6.2 to 7.5 mmol/L) for adults and 9.5-11 g/dL (5.9 to 6.8 mmol/L) for paediatric is achieved (this should be done in steps of at least four weeks).
-Maintenance phase: the recommended total weekly dose is 75-300 IU/kg. Dosage adjustment in order to maintain Hb values within the desired level: Hb range 10-12 g/dL (6.2 to 7.5 mmol/L) for adults and 9.5-11 g/dL (5.9 to 6.8 mmol/L) for paediatric patients. Adult patients with very low initial Hb (<6 g/dL or <3.75 mmol/L) may require higher maintenance doses than patients whose initial anaemia is less severe (>8 g/dL or >5 mmol/L). Paediatric patients with very low initial Hb (<6.8 g/dL or <4.25 mmol/L) may require higher maintenance doses than patients whose initial Hb is higher (>6.8 g/dL or >4.25 mmol/L).
Adult patients with renal insufficiency not yet undergoing dialysis
Where IV access is not readily, available Epotex® Benta may be administered subcutaneously.
-Correction phase: starting dose of 50 IU/kg, 3 times per week, followed, if necessary, by a dosage increase with 25 IU/kg increments (3 times per week) until the desired goal is achieved (this should be done in steps of at least four weeks).
-Maintenance phase: during the maintenance phase, Epotex® Benta can be administered either 3 times per week, and in the case of subcutaneous administration, once weekly or once every 2 weeks. Dosage adjustment in order to maintain Hb values at the desired level: Hb range 10-12 g/dL (6.2 to 7.5 mmol/L). Extending dose intervals may require an increase in dose. The maximum dosage should not exceed 150 IU/kg 3 times per week.
Adult peritoneal dialysis patients
Where IV access is not readily, available Epotex® Benta may be administered subcutaneously.
-Correction phase: starting dose is 50 IU/kg, 2 times per week.
-Maintenance phase: the recommended maintenance dose is between 25 IU/kg and 50 IU/kg, 2 times per week in 2 equal injections. Dosage adjustment in order to maintain Hb values at the desired level is 10-12 g/dL (6.2 to 7.5 mmol/L).
Adult patients with chemotherapy-induced anaemia
Anaemia symptoms and sequelae may vary with age, gender, and overall burden of disease; a physician's evaluation of the individual patient's clinical course and condition is necessary. Epotex® Benta should be administered to patients with anaemia (e.g. Hb concentration ≤10 g/dL (6.2 mmol/L)). The initial dose is 150 IU/kg subcutaneously, 3 times per week. Alternatively, Epotex® Benta can be administered at an initial dose of 450 IU/kg subcutaneously once weekly. Due to intra-patient variability, occasional individual Hb concentrations for a patient above and below the desired Hb concentration range may be observed. Hb variability should be addressed through dose management, with consideration for the desired haemoglobin concentration range 10-12 g/dL (6.2 to 7.5 mmol/L). A sustained Hb concentration of >12 g/dL (7.5 mmol/L) should be avoided. Patients should be monitored closely to ensure that the lowest approved dose of ESA is used to provide adequate control of the symptoms of anaemia. Epotex® Benta therapy should continue until one month after the end of chemotherapy.
Adult surgery patients in an autologous predonation programme
Mildly anaemic patients (haematocrit of 33 to 39%) requiring predeposit of ≥4 units of blood should be treated with Epotex® Benta 600 IU/kg intravenously, 2 times per week for 3 weeks prior to surgery. Epotex® Benta should be administered after the completion of the blood donation procedure.
Adult patients scheduled for major elective orthopaedic surgery
The recommended dose is 600 IU/kg of Epotex® Benta administered subcutaneously weekly for three weeks (days -21, -14 and -7) prior to surgery and on the day of surgery. In cases where there is a medical need to shorten the lead time before surgery to less than three weeks, Epotex® Benta 300 IU/kg should be administered subcutaneously daily for 10 consecutive days prior to surgery, on the day of surgery and for four days immediately thereafter. If the Hb level reaches 15 g/dL, or higher, during the preoperative period, administration of Epotex® Benta should be stopped and further dosages should not be administered.
Adult patients with low- or intermediate-1-risk MDS
Epotex® Benta should be administered to patients with symptomatic anaemia (e.g. Hb concentration ≤10 g/dL (6.2 mmol/L)). The recommended starting dose is 450 IU/kg (maximum total dose is 40,000 IU) of Epotex® Benta administered subcutaneously once every week, with not less than 5 days between doses. Appropriate dose adjustments should be made to maintain Hb concentrations within the target range of 10-12 g/dL (6.2 to 7.5 mmol/L). It is recommended that initial erythroid response be assessed 8 to 12 weeks following initiation of treatment. Dose increases and decreases should be done one dosing step at a time. A Hb concentration of >12 g/dL (7.5 mmol/L) should be avoided.
Dose increase: Dose should not be increased over the maximum of 1050 IU/kg (total dose 80,000 IU) per week. If the patient loses response or Hb concentration drops by ≥1 g/dL upon dose reduction the dose should be increased by one dosing step. A minimum of 4 weeks should elapse between dose increases.
Dose hold and decrease: rHuEPO Alpha should be withheld when the Hb concentration exceeds 12 g/dL (7.5 mmol/L). Once the Hb level is ≤11 g/dL the dose can be restarted at the same dosing step or one dosing step down based on physician judgement. Decreasing the dose by one dosing step should be considered if there is a rapid increase in Hb (>2 g/dL over 4 weeks).
OVERDOSAGE
The therapeutic margin of epoetin alfa is very wide. Overdosage of epoetin alfa may produce effects that are extensions of the pharmacological effects of the hormone. Phlebotomy may be performed if excessively high Hb levels occur. Additional supportive care should be provided as necessary.
STORAGE CONDITIONS
Store at 2°C - 8°C. Do not freeze or shake. Protect from light.

Date of revision: April 2024.

Marketing Authorization Holder & Manufacturer
Benta S.A.L- Lebanon

PI047-6/6

إبوتكس® بنتا

ألفا إريثروبويتين البشري المأشوب (rHuEPO Alpha)

الأشكال والعبوات

إبوتكس® ٢٠٠٠ بنتا: ١ ملل عن طريق الحقن. علبة من محقنة معبأة مسبقاً.
إبوتكس® ٤٠٠٠ بنتا: ١ ملل عن طريق الحقن. علبة من محقنة أو ٦ محاقن معبأة مسبقاً.

التركيب

إبوتكس® ٢٠٠٠ بنتا: يحتوي كل ١ ملل من الألفا إريثروبويتين البشري المأشوب على ٢٠٠٠ وحدة دولية.
إبوتكس® ٤٠٠٠ بنتا: يحتوي كل ١ ملل من الألفا إريثروبويتين البشري المأشوب على ٤٠٠٠ وحدة دولية.
السواغات: زلال المصل البشري، سترات الصوديوم، كلوريد الصوديوم، حامض الستريك، ماء للحقن.

الخصائص الفارماكولوجية

الخصائص الديناميكية الدوائية

الفئة العلاجية: المستحضرات المضادة لفقر الدم.
الرمز الكيميائي العلاجي التشريحي (ATC) : B03XA01

آلية العمل

إيريثروبويتين هو هرمون جليكوبروتيني سكري يتم إنتاجه أساسًا بواسطة الكلى استجابةً لنقص الأكسجين الذي ينظم إنتاج خلايا الدم الحمراء، ويعمل على سلانف كرات الدم الحمراء. يرتبط إيريثروبويتين بمتلقي سطح الخلية، ويشغل إشارات الخلية، ويمنع موت الخلية، ويعزز نمو الخلية بوزن جزيئي: ٣٢٠٠٠ - ٤٠٠٠٠ دالتون. يحفز إيريثروبويتين بشكل أساسي إنتاج خلايا الدم الحمراء وقد يتواجد في بعض خلايا الأورام.

خصائص الحرائك الدوائية

يتم التخلص من الألفا إريثروبويتين المحقون عن طريق الوريد من خلال حركية الدرجة الأولى بنصف حياة يتراوح من ٤ إلى ١٣ ساعة لدى المرضى البالغين والأطفال المصابين بالفشل الكلوي المزمن. يتم الحفاظ على مستوى بلازما الإريثروبويتين الذي يمكن كشفه لمدة ٢٤ ساعة ضمن الجرعات العلاجية. الحقن تحت الجلد يؤدي إلى مستويات الذروة في المصل خلال ٥-٢٤ ساعة، مع انخفاض تدريجي. الحرائك الدوائية لدى الأطفال تشبه تلك الموجودة لدى البالغين. بيانات محدودة متاحة لحديثي الولادة.

دواعي الإستعمال

يتم وصف إبوتكس® بنتا في الحالات التالية:
- لعلاج فقر الدم المصاحب لأعراض الفشل الكلوي المزمن:
  - لدى البالغين والأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين ١ إلى ١٨ سنة والذين يخضعون لغسيل الكلى والمرضى البالغين الذين يخضعون لغسيل الكلى البريتوني.
  - لدى البالغين الذين يعانون من قصور كلوي ولم يخضعوا بعد لغسيل الكلى لعلاج فقر الدم الوخيم من أصل كلوي المصحوب بأعراض سريرية لدى المرضى.
- لدى البالغين الذين يتلقون العلاج الكيميائي للأورام الصلبة أو سرطان الغدد الليمفاوية الخبيثة أو المايلوما المتعددة، والمعرضين لخطر نقل الدم وفقًا لتقييم الحالة العامة للمريض (مثل حالة القلب والأوعية الدموية، وفقر الدم الموجود مسبقًا في بداية العلاج الكيميائي) لعلاج فقر الدم والحد من عمليات نقل الدم.
- لدى البالغين في برنامج التبرع لزيادة إنتاجية الدم الذاتي. يجب إعطاء العلاج فقط للمرضى الذين يعانون من فقر الدم المعتدل (يتراوح تركيز الهيموجلوبين بين ١٠ إلى ١٣ جم / ديسيلتر [٦,٢ إلى ٨,١ مليمول / لتر]، والذين لا يكون لديهم نقص في الحديد) إذا كانت إجراءات حفظ الدم غير متوفرة أو غير كافية عندما تتطلب الجراحة الاختيارية الرئيسية المقررة كمية كبيرة من الدم (٤ وحدات دم أو أكثر للإناث أو ٥ وحدات أو أكثر للذكور).
- لدى البالغين الذين لا يعانون من نقص الحديد قبل إجراء جراحة العظام الاختيارية الكبرى والذين لديهم خطر كبير لمضاعفات نقل الدم لتقليل التعرض لعمليات نقل الدم الخيفي. يجب أن يقتصر الاستخدام على المرضى الذين يعانون من فقر الدم المعتدل (على سبيل المثال، يتراوح تركيز الهيموجلوبين بين ١٠ إلى ١٣ جم / ديسيلتر) والذين ليس لديهم برنامج تبرع ذاتي متاح مع فقدان دم معتدل متوقع (٩٠٠ إلى ١٨٠٠ مل).
- لعلاج فقر الدم المصحوب بأعراض (تركيز الهيموجلوبين أقل من أو يساوي ١٠ جم/ديسيلتر) لدى البالغين الذين يعانون من متلازمات خلل التنسج النقوي الأولية ذات الخطورة المنخفضة أو المتوسطة ١ (MDS) والذين لديهم انخفاض في مستوى الإريثروبويتين في الدم (<٢٠٠ مللي وحدة/مل).

موانع الإستعمال

- فرط الحساسية للمادة الفعالة أو لأي من السواغات المذكورة.
- لدى المرضى الذين يصابون بعدم تنسج الخلايا الحمراء النقية (PRCA) بعد العلاج بأي من الإريثروبويتين.
- ارتفاع ضغط الدم غير المنضبط.
- يجب التقيّد بجميع موانع الاستعمال المرتبطة ببرامج التبرع بالدم الذاتي لدى المرضى الذين يتم استكمال علاجهم بـالألفا إريثروبويتين.
- يُمنع استخدام الألفا إريثروبويتين لدى المرضى المقرر خضوعهم لجراحة العظام الاختيارية الكبرى والذين لا يشاركون في برنامج التبرع بالدم الذاتي والذين يعانون من أمراض الشريان التاجي الشديدة أو الشرايين الطرفية أو الشريان السباتي أو الأوعية الدموية الدماغية، بما في ذلك المرضى الذين يعانون من احتشاء عضلة القلب الأخير أو حادث الأوعية الدموية الدماغية .
- لدى مرضى الجراحة الذين لا يستطيعون لأي سبب من الأسباب الحصول على العلاج الوقائي المناسب ضد التخثر.

الإحتياطات

- ارتفاع ضغط الدم مع اعتلال دماغي ونوبات مرضية تتطلب عناية فورية من الطبيب وعناية طبية مكثفة، أثناء العلاج بالألفا إريثروبويتين لدى المرضى الذين يعانون من ضغط دم طبيعي أو منخفض سابقًا. يجب إيلاء اهتمام خاص للصداع المفاجئ الذي يشبه الصداع النصفي كإشارة تحذيرية محتملة.
- يجب استخدام الألفا إريثروبويتين بحذر لدى المرضى الذين يعانون من الصرع أو لهم تاريخ من النوبات أو الحالات الطبية المرتبطة بالاستعداد لنشاط النوبات مثل التهابات الجهاز العصبي المركزي والانبثاث الدماغي.
- يجب استخدام الألفا إريثروبويتين بحذر لدى المرضى الذين يعانون من فشل الكبد المزمن.
- تمّت ملاحظة زيادة في ظهور أعراض الأوعية الدموية الخثارية (TVEs) لدى المرضى الذين يتلقون عوامل تحفيز تكوّن الكريات الحمر (ESAs). تشمل هذه الأعراض الجلطات والانسداد الوريدي والشرياني (بما في ذلك بعض النتائج المميتة)، السمنة والتاريخ السابق لأعراض الأوعية الدموية الخثارية TVEs مثل الخثار الوريدي العميق، الصمات الرئوية، تجلط الشبكية واحتشاء عضلة القلب. بالإضافة إلى ذلك، تم الإبلاغ عن حوادث الأوعية الدموية الدماغية (بما في ذلك الاحتشاء الدماغي والنزيف الدماغي والنوبات الإقفارية العابرة).
- يجب تقييم جميع الأسباب الأخرى لفقر الدم (نقص الحديد أو حمض الفوليك أو فيتامين ب ١٢، أو التسمم بالألمنيوم، أو العدوى أو الالتهاب، أو فقدان الدم، أو انحلال الدم، أو تليف نخاع العظم من أي مصدر) وعلاجها قبل بدء العلاج بـالألفا إريثروبويتين ، وعند اتخاذ القرار لزيادة الجرعة، تنخفض في معظم الحالات قيم الفيريتين في المصل بالتزامن مع ارتفاع حجم الخلايا المعبأة.
- في حالات نادرة جدًا، تمت ملاحظة تطور أو تفاقم البورفيريا لدى المرضى الذين تمت معالجتعم بالألفا إريثروبويتين. يجب استخدام الألفا إريثروبويتين بحذر لدى المرضى الذين يعانون من البورفيريا.
- تم الإبلاغ عن ردود فعل سلبية جلدية شديدة (SCARs) بما في ذلك متلازمة ستيفنز جونسون (SJS) وانحلال البشرة السمي (TEN)، والتي يمكن أن تكون مهددة للحياة أو مميتة، لإرتباطها بعلاج الإيبوتين. في وقت وصف الدواء، يجب إخطار المرضى بالعلامات والأعراض وبضرورة مراقبتهم عن كثب لتفاعلات الجلد.
- عدم تنسج الخلايا الحمراء النقية: لم تتم الموافقة على الألفا إريثروبويتين في علاج فقر الدم المرتبط بالتهاب الكبد C.
- يجب على مرضى الفشل الكلوي المزمن الذين يعالجون بـالألفا إريثروبويتين قياس مستويات الهيموجلوبين بشكل منتظم حتى يتم الوصول إلى مستوى مستقر، وبشكل دوري بعد ذلك.
ظهرت خثرات التحويلة لدى مرضى غسيل الكلى، وخاصة لدى أولئك الذين لديهم ميل إلى انخفاض ضغط الدم أو الذين يظهر ناسورهم الشرياني الوريدي مضاعفات (مثل التضيق، تمدد الأوعية الدموية وما إلى ذلك). يجب مراقبة إلكتروليتات المصل لدى مرضى الفشل الكلوي المزمن. من الممكن انسداد نظام غسيل الكلى إذا لم تكن المعالجة بالهيبارين هي الأمثل.
- يجب على مرضى السرطان الذين يعالجون بـالألفا إريثروبويتين قياس مستويات الهيموجلوبين بشكل منتظم حتى يتم الوصول إلى مستوى مستقر، وبشكل دوري بعد ذلك. لا يمكن استبعاد دور عوامل تحفيز تكوّن الكريات الحمر في تطور الورم أو تقليل البقاء على قيد الحياة بدون تقدم.
لدى مرضى السرطان الذين يتلقون العلاج الكيميائي، يجب أن يؤخذ في الاعتبار التأخير لمدة ٢ إلى ٣ أسابيع بين إعطاء عوامل تحفيز تكوّن الكريات الحمر وظهور الخلايا الحمراء المستحثة بواسطة الإريثروبويتين عند تقييم ما إذا كان علاج الألفا إريثروبويتين مناسبًا (المريض المعرض لخطر نقل الدم).
- مرضى الجراحة في برامج التبرع الذاتي: يجب التقيّد بجميع التحذيرات الخاصة والاحتياطات الخاصة.
- المرضى المقرر خضوعهم لجراحة العظام الاختيارية الكبرى: يجب دائمًا استخدام الممارسات الجيدة لإدارة الدم في البيئة المحيطة بالجراحة. ويجب أن يتلقى هؤلاء المرضى علاجًا وقائيًا مناسبًا مضادًا للتخثر. لذلك، لا ينبغي استخدام الألفا إريثروبويتين لدى المرضى الذين لديهم الهيموجلوبين الأساسي> ١٣ جم / ديسيلتر.

التأثيرات على القدرة على القيادة واستخدام الآلات

لم يتم إجراء أي دراسات حول التأثيرات على القدرة على القيادة واستخدام الآلات.

الحمل والرضاعة

إن البيانات محدودة في النساء الحوامل؛ فاستخدمي الدواء إذا كانت الفوائد تفوق المخاطر. غير معروف إذا كان الألفا إريثروبويتين يفرز في حليب الثدي؛ ينصح الحذر للنساء المرضعات.

التفاعلات الدوائية

العلاج بالألفا إريثروبويتين لا يؤثر على استقلاب الأدوية الأخرى.

الآثار الضائرة

التفاعلات الجانبية التالية من التحقيقات السريرية مدرجة أدناه:
شائع جدًا (≤١/١٠): الحمى؛ إسهال، غثيان، قيء.
شائع (≤ ١/١٠٠ إلى <١/١٠): ألم مفصلي، آلام العظام، ألم عضلي، ألم في الأطراف؛ قشعريرة، مرض شبيه بالأنفلونزا، تفاعل في موقع الحقن، وذمة محيطية؛ طفح جلدي؛ السعال؛ الصداع؛ ارتفاع ضغط الدم، التخثر الوريدي والشرياني.
غير شائع (≤١/١٠٠٠ إلى <١/١٠٠): الشرى؛ احتقان الجهاز التنفسي؛ تشنج؛ فرط الحساسية؛ فرط بوتاسيوم الدم.
نادر (≤١/١٠٠٠٠ إلى <١/١٠٠٠): عدم تنسج الخلايا الحمراء النقية، كثرة الصفيحات؛ رد فعل تحسسي؛ البورفيريا الحادة.
غير معروف (لا يمكن تقديره من البيانات المتاحة): الدواء غير فعال؛ الوذمة الوعائية العصبية؛ أزمة ارتفاع ضغط الدم.

المقادير العلاجية وطريقة الإستعمال

طريقة الإستعمال

الاحتياطات الواجب اتخاذها قبل التعامل مع الدواء أو تناوله. كما هو الحال مع أي منتج آخر قابل للحقن، يجب التأكد من عدم وجود جزيئات في المحلول أو تغير في اللون.
- الإستعمال عن طريق الوريد: يتم تطبيقه لمدة لا تقل عن دقيقة إلى خمس دقائق، اعتمادًا على الجرعة الإجمالية. لدى المرضى الذين يخضعون لغسيل الكلى، يمكن إعطاء حقنة أثناء جلسة غسيل الكلى من خلال منفذ وريدي مناسب في خط غسيل الكلى. بدلا من ذلك، يمكن إعطاء الحقن في نهاية جلسة غسيل الكلى عن طريق أنابيب إبرة الناسور، تليها ١٠ مل من محلول ملحي متساوي التوتر لشطف الأنابيب وضمان حقن مرض „ للمنتج في الدورة الدموية.
يفضل تناول الدواء بشكل أبطأ لدى المرضى الذين يتفاعلون مع العلاج بأعراض "تشبه أعراض الأنفلونزا". لا يجب إستخدام إبوتكس® بنتا عن طريق التسريب في الوريد أو بالاشتراك مع محاليل دوائية أخرى.
- الإعطاء تحت الجلد: يجب عمومًا عدم تجاوز الحد الأقصى لحجم ١ مل في موقع الحقن الواحد. في حالة الكميات الكبيرة، يجب اختيار أكثر من موقع للحقن. يجب أن يتم الحقن في الأطراف أو جدار البطن الأمامي. في تلك الحالات، التي يقرر فيها الطبيب أن المريض أو مقدم الرعاية يمكنه استخدام إبوتكس® بنتا تحت الجلد بأمان وفعالية، يجب تقديم تعليمات بشأن الجرعة وطريقة أخذ الدواء المناسبة.

علاج أعراض فقر الدم لدى مرضى الفشل الكلوي المزمن عند البالغين والأطفال

قد تختلف أعراض فقر الدم ومضاعفاته باختلاف العمر والجنس والحالات الطبية المصاحبة؛ من الضروري تقييم الطبيب للمسار السريري للمريض وحالته. يتراوح نطاق تركيز الهيموجلوبين المطلوب الموصى به بين ١٠ إلى ١٢ جم/ديسيلتر (٦,٢ إلى ٧,٥ مليمول/لتر). يجب استخدام إبوتكس® بنتا لزيادة الهيموجلوبين إلى ما لا يزيد عن ١٢ جم/ديسيلتر (٧,٥ مليمول/لتر). يجب تجنب ارتفاع الهيموجلوبين بأكثر من ٢ جم / ديسيلتر (١,٢٥ مليمول / لتر) خلال فترة أربعة أسابيع. في حالة حدوث ذلك، ينبغي إجراء تعديل الجرعة المناسبة على النحو المنصوص عليه. بسبب التباين داخل جسم المريض، قد يتم ملاحظة قيم الهيموجلوبين الفردية للمريض أعلى أو أقل من نطاق تركيز الهيموجلوبين المطلوب. ينبغي معالجة تقلب الهيموجلوبين من خلال إدارة الجرعة، مع الأخذ في الاعتبار نطاق تركيز الهيموجلوبين المذكور أعلاه. لدى المرضى الأطفال الذين يخضعون لغسيل الكلى حيث يكون الوصول عن طريق الوريد متاحًا بسهولة، يفضل تناول الدواء عن طريق الوريد ويتراوح نطاق تركيز الهيموجلوبين الموصى به بين ٩,٥ جم / ديسيلتر إلى ١١ جم / ديسيلتر (٥,٩ إلى ٦,٨ مليمول / لتر). يجب تجنب مستوى الهيموجلوبين المستمر الذي يزيد عن ١٢ جم / ديسيلتر (٧,٥ مليمول / لتر). إذا ارتفع الهيموجلوبين بأكثر من ٢ جم/ديسيلتر (١,٢٥ مليمول/لتر) شهريًا، أو إذا تجاوز الهيموجلوبين المستمر ١٢ جم/ديسيلتر (٧,٥ مليمول/لتر)، يجب تقليل جرعة إبوتكس® بنتا بنسبة ٢٥٪. إذا تجاوز الهيموجلوبين ١٣ جم / ديسيلتر (٨,١ مليمول / لتر)، جب إيقاف العلاج حتى ينخفض إلى أقل من ١٢ جم / ديسيلتر (٧,٥ مليمول / لتر) ثم العودة الى العلاج بـإبوتكس® بنتا بجرعة أقل بنسبة ٢٥ ٪ من الجرعة السابقة. يجب مراقبة المرضى عن كثب للتأكد من استخدام أقل جرعة فعالة معتمدة من إبوتكس® بنتا لتوفير السيطرة الكافية على فقر الدم وأعراض فقر الدم مع الحفاظ على تركيز الهيموجلوبين أقل أو عند ١٢ جم / ديسيلتر (٧,٥ مليمول / لتر).

مرضى غسيل الكلى البالغين والأطفال

لدى المرضى الذين يخضعون لغسيل الكلى حيث يكون الوصول عن طريق الوريد متاحًا بسهولة، يفضل تناول الدواء عن طريق الوريد. وينقسم العلاج إلى مرحلتين:
- مرحلة التصحيح: ٥٠ وحدة دولية/كلغ، ٣ مرات أسبوعياً. إذا لزم الأمر، يجب بزيادة أو تقليل الجرعة بمقدار ٢٥ وحدة دولية / كلغ (٣ مرات في الأسبوع) حتى يتراوح تركيز الهيموجلوبين المطلوب بين ١٠ إلى ١٢ جم / ديسيلتر (٦,٢ إلى ٧,٥ مليمول / لتر) للبالغين وبين ٩,٥ إلى ١١ جم/ديسيلتر (٥,٩ إلى ٦,٨ مليمول/لتر) لدى الأطفال (يجب أن يتم ذلك على مراحل لا تقل عن أربعة أسابيع).
- مرحلة المداومة: تتراوح الجرعة الأسبوعية الإجمالية الموصى بها بين ٧٥ وحدة دولية/كلغ و٣٠٠ وحدة دولية/كلغ. تعديل الجرعة من أجل الحفاظ على قيم الهيموجلوبين ضمن المستوى المرغوب: خضاب الدم بين ١٠ إلى ١٢ جم/ديسيلتر (٦,٢ إلى ٧,٥ ملي مول/لتر) للبالغين وبين ٩,٥ إلى ١١ جم/ديسيلتر (٥,٩ إلى ٦,٨ ملي مول) / لتر) للمرضى الأطفال. قد يحتاج المرضى البالغون الذين يعانون من انخفاض شديد في الهيموجلوبين الأولي (<٦ جم / ديسيلتر أو <٣,٧٥ مليمول / لتر) إلى جرعات محافظة أعلى من المرضى الذين يكون فقر الدم الأولي لديهم أقل شدة (> ٨ جم / ديسيلتر أو> ٥ مليمول / لتر). قد يحتاج مرضى الأطفال الذين يعانون من انخفاض شديد في الهيموجلوبين الأولي (<٦,٨ جم / ديسيلتر أو <٤,٢٥ مليمول / لتر) إلى جرعات محافظة أعلى من المرضى الذين يكون لديهم الهيموجلوبين الأولي أعلى (> ٦,٨ جم / ديسيلتر أو > ٤,٢٥ مليمول / لتر).

المرضى البالغون الذين يعانون من قصور كلوي ولم يخضعوا بعد لغسيل الكلى

عندما لا يكون الوصول إلى الوريد متاحًا بسهولة، يمكن إعطاء إبوتكس® بنتا المتوفر تحت الجلد.
- مرحلة التصحيح: جرعة البدء ٥٠ وحدة دولية / كلغ، ٣ مرات في الأسبوع، تليها، إذا لزم الأمر، زيادة الجرعة بزيادات ٢٥ وحدة دولية / كلغ (٣ مرات في الأسبوع) حتى يتم تحقيق الهدف المنشود (ينبغي أن يتم ذلك على مراحل لا تقل عن أربعة أسابيع).
- مرحلة المداومة: خلال مرحلة المداومة، يمكن تناول إبوتكس® بنتا إما ٣ مرات في الأسبوع، وفي حالة الإعطاء تحت الجلد، مرة واحدة أسبوعيًا أو مرة كل أسبوعين. تعديل الجرعة من أجل الحفاظ على قيم الهيموجلوبين عند المستوى المطلوب: الهيموجلوبين بين ١٠ و١٢ جم/ديسيلتر (٦,٢ إلى ٧,٥ مليمول/لتر). قد يتطلب تمديد فترات الجرعة زيادة في الجرعة.
يجب ألا تتجاوز الجرعة القصوى ١٥٠ وحدة دولية / كلغ ٣ مرات في الأسبوع.

مرضى غسيل الكلى البريتوني البالغين

عندما لا يكون الوصول إلى الوريد متاحًا بسهولة، يمكن إعطاء إبوتكس® بنتا المتوفر تحت الجلد.
- مرحلة التصحيح: الجرعة الأولية هي ٥٠ وحدة دولية/كلغ مرتين في الأسبوع.
- مرحلة المداومة: تتراوح جرعة المداومة الموصى بها بين ٢٥ وحدة دولية/كلغ و٥٠ وحدة دولية/كلغ، مرتين أسبوعيًا في حقنتين متساويتين.
تعديل الجرعة من أجل الحفاظ على قيم الهيموجلوبين عند المستوى المطلوب بين ١٠ إلى ١٢ جم / ديسيلتر (٦,٢ إلى ٧,٥ مليمول / لتر).

المرضى البالغون الذين يعانون من فقر الدم الناجم عن العلاج الكيميائي

قد تختلف أعراض فقر الدم ومضاعفاته باختلاف العمر والجنس والعبء الإجمالي للمرض؛ من الضروري تقييم الطبيب للمسار السريري للمريض وحالته.
يجب إعطاء إبوتكس® بنتا للمرضى الذين يعانون من فقر الدم (على سبيل المثال تركيز الهيموجلوبين ≤ ١٠ جم / ديسيلتر (٦,٢ مليمول / لتر)).
الجرعة الأولية هي ١٥٠ وحدة دولية/كجم تحت الجلد، ٣ مرات في الأسبوع. وبدلاً من ذلك، يمكن إعطاء إبوتكس® بنتا بجرعة أولية قدرها ٤٥٠ وحدة دولية/كلغ تحت الجلد مرة واحدة أسبوعيًا. بسبب التباين داخل جسم المريض، يمكن ملاحظة تركيزات الهيموجلوبين الفردية للمريض أعلى أو أقل من نطاق تركيز الهيموجلوبين المطلوب. يجب معالجة تقلب الهيموجلوبين من خلال إدارة الجرعة، مع الأخذ في الاعتبار نطاق تركيز الهيموجلوبين المطلوب بين ١٠ إلى ١٢ جم / ديسيلتر (٦,٢ إلى٧,٥ مليمول / لتر). يجب تجنب تركيز الهيموجلوبين المستمر الذي يزيد عن ١٢ جم / ديسيلتر (٧,٥ مليمول / لتر).
يجب مراقبة المرضى عن كثب للتأكد من استخدام أقل جرعة معتمدة من عوامل تحفيز تكوّن الكريات الحمر (ESAs) لتوفير السيطرة الكافية على أعراض فقر الدم. يجب أن يستمر العلاج بإبوتكس® بنتا حتى شهر واحد بعد انتهاء العلاج الكيميائي.

مرضى الجراحة البالغون في برنامج التبرع الذاتي

يجب علاج مرضى فقر الدم الخفيف (الهيماتوكريت من ٣٣ إلى ٣٩٪) الذين يحتاجون إلى ترسيب مسبق لـ ≥ ٤ وحدات من الدم باستخدام إبوتكس® بنتا ٦٠٠ وحدة دولية / كلغ عن طريق الوريد، مرتين في الأسبوع لمدة ٣ أسابيع قبل الجراحة. ينبغي إعطاء إبوتكس® بنتا بعد الانتهاء من إجراءات التبرع بالدم.

المرضى البالغون المقرر إجراء جراحة العظام الاختيارية الكبرى

إن الجرعة الموصى بها من إبوتكس® بنتا هي ٦٠٠ وحدة دولية/كلغ يتم تناولها تحت الجلد أسبوعيًا لمدة ثلاثة أسابيع (الأيام -٢١، -١٤ و -٧) قبل الجراحة وفي يوم الجراحة. في الحالات التي تكون فيها هناك حاجة طبية لتقصير المهلة قبل الجراحة إلى أقل من ثلاثة أسابيع، يجب إعطاء إبوتكس® بنتا ٣٠٠ وحدة دولية/كلغ تحت الجلد يوميًا لمدة ١٠ أيام متتالية قبل الجراحة وفي يوم الجراحة ولمدة أربعة أيام بعد ذلك مباشرة. إذا وصل مستوى الهيموجلوبين إلى ١٥ جم/ديسيلتر أو أعلى خلال فترة ما قبل الجراحة، يجب إيقاف تناول إبوتكس® بنتا وعدم إعطاء جرعات أخرى.

المرضى البالغون الذين يعانون من خلل التنسج النقوي منخفض أو متوسط الخطورة

يجب إعطاء إبوتكس® بنتا للمرضى الذين يعانون من فقر الدم المصحوب بأعراض (على سبيل المثال: تركيز الهيموجلوبين ≤١٠ جم / ديسيلتر (٦,٢ مليمول / لتر)). إن الجرعة المبدئية الموصى بها هي ٤٥٠ وحدة دولية/كلغ (الجرعة الإجمالية القصوى ٤٠٠٠٠ وحدة دولية) من إبوتكس® بنتا تُعطى تحت الجلد مرة واحدة كل أسبوع، مع فاصل لا يقل عن ٥ أيام بين الجرعات. يجب إجراء تعديلات الجرعة المناسبة للحفاظ على تركيزات الهيموجلوبين ضمن النطاق المستهدف من ١٠ إلى ١٢ جم / ديسيلتر (٦,٢ إلى ٧,٥ مليمول / لتر). يوصى بتقييم استجابة الغدة الدرقية الأولية بعد ٨ إلى ١٢ أسبوعًا من بدء العلاج. يجب أن تتم زيادة الجرعة وإنقاصها خطوة واحدة في كل مرة. يجب تجنب تركيز الهيموجلوبين الذي يزيد عن ١٢ جم / ديسيلتر (٧,٥ مليمول / لتر).
زيادة الجرعة: لا ينبغي زيادة الجرعة عن الحد الأقصى وهو ١٠٥٠ وحدة دولية / كلغ (الجرعة الإجمالية ٨٠٠٠٠ وحدة دولية) في الأسبوع. إذا فقد المريض الاستجابة أو انخفض تركيز الهيموجلوبين بمقدار ≤١ جم/ديسيلتر عند تقليل الجرعة، فيجب زيادة الجرعة بخطوة جرعات واحدة. يجب أن يمر ما لا يقل عن ٤ أسابيع بين زيادة الجرعة.
تثبيت الجرعة وتقليلها: يجب حجب الألفا إريثروبويتين عندما يتجاوز تركيز الهيموجلوبين ١٢ جم/ديسيلتر (٧,٥ مليمول/لتر). بمجرد أن يصبح مستوى الهيموجلوبين أقل من ١١ جم/ديسيلتر، يمكن إعادة بدء الجرعة بنفس خطوة الجرعات أو خفض الجرعة مرة واحدة بناءً على رأي الطبيب. ينبغي النظر في خفض الجرعة بخطوة جرعات واحدة إذا كانت هناك زيادة سريعة في الهيموجلوبين (> ٢ جم / ديسيلتر على مدى ٤ أسابيع).

جرعة زائدة

إن الهامش العلاجي لألفا إريثروبويتين واسع جدًا. يمكن للجرعة الزائدة من الألفا إريثروبويتين ان تنتج تأثيرات تكون امتداد للتأثيرات الدوائية للهرمون. يمكن إجراء عملية سحب الدم في حالة حدوث مستويات عالية جدًا من الهيموجلوبين. ينبغي توفير رعاية داعمة إضافية حسب الضرورة.

شروط حفظ الدواء

يحفظ الدواء في مكان تبلغ الحرارة فيه ٢ الى ٨ درجة مئوية. يجب عدم تجميده أو خضه وعدم تعريضه الضوء.

تاريخ المراجعة: نيسان ٢٠٢٤.

صاحب ترخيص التسويق والشركة المصنعة
بنتا ش.م.ل. – لبنان