

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEORECORMON 10.000 IU/0,6 mL enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır şırınga

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir enjeksiyona hazır şırınga 0,6 mL'de 83 mcg (10.000 IU) epoetin beta* (rekombinant insan eritropoietini) içerir. 1 mL enjeksiyonluk çözelti 138,3 mcg (16667 IU) epoetin beta içerir.

*Rekombinant DNA teknolojisi ile Çin hamster yumurtalık hücrelerinde üretilmiştir.

Yardımcı maddeler:

- | | |
|----------------------------|----------|
| • Sodyum klorür | 0,36 mg |
| • Sodyum hidrojen fosfat | 6,036 mg |
| • Sodyum dihidrojen fosfat | 0,372 mg |
| • Fenilalanin | 0,30 mg |

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır şırınga

Berrak ya da hafif opak, renksiz çözelti içerir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Antianemiktir.
- Diyalize giren hastalarda kronik böbrek yetmezliği ile ilgili anemi (renal anemi) tedavisi,
- Prediyaliz hastalarda 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 sideroblastlarla 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.
- NEORECORMON ve diğer ESA'ların kullanımında hedef hemoglobin (Hb) düzeyi 10-12 g/dL'dir. Hedef hemoglobin Hb $>$ 12 g/dL üzerine çıkarılmamalıdır. ESA'lar Hb=12 g/dL olunca kesilmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

NEORECORMON tedavisi yukarıda belirtilen endikasyonlarda deneyimli hekimler tarafından başlatılmalıdır. İzole vakalarda anafilaktoid reaksiyonlar görüldüğünden ilk dozun medikal gözetim altında uygulanması önerilmektedir.

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında, tedavinin amacı hemoglobin seviyesini 10-12 g/dL'ye yükseltmektir. Hemoglobin seviyesi 12 g/dL'nin üzerine çıkılmamalıdır. Eğer hemoglobin seviyesi 4 haftada 2 g/dL'den fazla yükselirse, uygun bir doz azaltımı düşünülmelidir. Hipertansiyon veya kardiyovasküler, serebrovasküler veya periferik vasküler hastalıklar varsa Hb'deki haftalık artış ve hedeflenen Hb düzeyi, her hastada klinik tabloya bakılarak ayrı ayrı belirlenmelidir.

Hastalar, anemi semptomlarının yeterli kontrolünü sağlamak amacıyla NEORECORMON'un en düşük dozunun kullanıldığından emin olmak için yakından izlenmelidir.

NEORECORMON tedavisi iki basamaklıdır.

1. Düzeltme fazı

-Subkutan uygulama

Başlangıç dozu haftada 3x20 IU/kg'dır (vücut ağırlığı). Hb artışı yetersiz olduğunda (haftada < 0,25 g/dL), doz haftada 3x20 IU/kg olacak şekilde dört haftada bir artırılabilir. Haftalık doz, günlük dozlara bölünebilir.

-İntravenöz uygulama

Başlangıç dozu haftada 3x40 IU/kg'dır. Doz dört haftadan sonra 80 IU/kg'ye çıkarılabilir (haftada üç kere) ve daha fazla artışa gerek duyuluyorsa bu artış her ay, haftada üç kez 20 IU/kg düzeyinde olmalıdır.

Her iki uygulama yolunda maksimum doz haftada 720 IU/kg'yi aşmamalıdır.

2. İdame fazı

Hb'yi 10-12 g/dL düzeyinde tutmak için ilk olarak doz, önceden uygulanan dozun yarısına indirilir. Daha sonra, doz iki veya dört hafta arayla her hastada ayrı belirlenir (idame dozu). Subkutan uygulama vakalarında, haftalık doz 3-7 tek doza bölünebilir.

NEORECORMON tedavisi normal koşullarda uzun süreli bir tedavidir. Ancak gerektiğinde herhangi bir zamanda ara verilebilir.

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'dir (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 NEORECORMON'un kullanılması endikedir.

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

Myelodisplastik sendromu olan hastaların tedavisinin 8. haftasında hemoglobin 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, hemoglobini bu seviyede tutmak için doz %25-50 azaltılmalıdır. Eğer gerekirse, hemoglobin seviyelerinin 12 g/dL'yi aşmamasını sağlamak için daha fazla doz azaltımı uygulanabilir.

Hemoglobin artışı, 4 haftada 2 g/dL (1,3 mmol/L)'den fazla ise doz %25-50 azaltılmalıdır.

Uygulama şekli:

NEORECORMON tedavisine yukarıda belirtilen endikasyonlarda deneyimli doktorlar tarafından başlanmalıdır. Bazı olgularda aşırı duyarlılık reaksiyonları gözlemlendiğinden, ilk dozun tıbbi gözetim altında uygulanması önerilir.

NEORECORMON şırınga kullanıma hazırdır. Yalnızca berrak ya da hafif opak, renksiz ve gözle görülebilir partiküller içermeyen çözeltiler enjekte edilebilir. Eğer çözelti partikül içeriyorsa kullanmayınız.

NEORECORMON enjeksiyona hazır şırıngalar sterilidir, ancak koruyucu eklenmemiştir. Bir şırıngadaki doz hiçbir koşulda birden fazla enjeksiyona bölünerek uygulanmamalıdır.

Kronik böbrek yetmezliği olan anemik hastaların tedavisi:

Çözelti subkutan veya intravenöz yolla uygulanabilir. İntravenöz uygulama durumunda çözelti yaklaşık olarak 2 dakikadan uzun sürede enjekte edilmelidir (hemodiyaliz hastalarında, diyaliz sonunda arteriyovenöz fistül yoluyla).

Pre-diyaliz hastalarda, periferik venlerin delinmemesi için her zaman subkutan uygulama tercih edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon ve adolesanlar:

Çocuklarla yapılan klinik çalışmalar genel olarak hastanın yaşı ne kadar küçükse o kadar yüksek NEORECORMON dozu gerektiğini göstermiştir. Bununla beraber, bireysel yanıt önceden tahmin edilemeyeceğinden önerilen doz programı izlenmelidir.

Kronik böbrek hastalığına bağlı gelişen anemili çocuklar ve adolesanlarda klinik çalışmalar gerçekleştirilmiştir.

İki yaşın altındaki bebeklerde kronik böbrek hastalığına bağlı gelişen anemi belirtilerinde NEORECORMON kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.4).

Geriatrik popülasyon:

Sadece yaşlılar üzerinde gerçekleştirilmiş bir çalışma yoktur. Fakat yaşlı hastaların büyük oranda dahil olduğu NEORECORMON klinik çalışmaları mevcuttur. Yaşlı popülasyonu için özel bir doz ayarı gereksinimi tanımlanmamıştır.

Böbrek yetmezliği:

(Bkz. Bölüm 4.4)

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda klinik çalışma yapılmamıştır.

4.3. Kontrendikasyonlar

NEORECORMON, hipertansiyonu zor kontrol edilebilenlerde, ilaca ve ilacın içerdiği maddelerden birine karşı aşırı duyarlılığı olan bireylerde kullanılmamalıdır.

Kanser ve kansere bağlı anemilerde ve kanser kemoterapisine bağlı anemilerde ESA (Eritropoezis-Stimüle edici Ajan)'ların kullanılmasının morbidite ve mortaliteyi arttırdığı gözlenmiştir. Bu nedenle; kanser, kansere bağlı ve kanser kemoterapisine bağlı anemilerde ESA (epoetin alfa, epoetin beta, darbepoietin 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 VE 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.

NEORECORMON, transformasyon sürecinde bulunan çok sayıda blastın eşlik ettiği refrakter

anemide, epilepsi, trombositoz ve kronik böbrek yetmezliğinde dikkatle kullanılmalıdır. Ancak folik asit ve B₁₂ vitamini eksikliği NEORECORMON'un etkinliğini azalttığından hastalar bu bakımdan araştırılmalıdır.

Yüksek kümülatif epoetin dozları mortalite, ciddi kardiyovasküler ve serebrovasküler olay riskinde artış ile ilişkili olabileceğinden kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda NEORECORMON doz artışı yapılırken dikkatli olunmalıdır. Epoetinelere karşı zayıf hemoglobin yanıtı olan hastalarda zayıf yanıt için alternatif nedenler de araştırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.1).

Etkin eritrosit oluşumundan emin olmak amacıyla, tedaviden önce ve tedavi sırasında demir oranı tüm hastalar için değerlendirilmelidir. Bazı durumlarda, tedavi kılavuzlarıyla uyum içinde, tamamlayıcı demir tedavisi gerekli olabilir.

Böbrek yetmezliğinin tedavisine bağlı olarak oluşan şiddetli alüminyum yüklenmesi NEORECORMON'un etkililiğini azaltabilir.

Böbrek yetmezliğinin progresyon hızında artış ihtimali göz ardı edilemeyeceğinden, diyalize girmemiş nefrosklerotik hastalarda NEORECORMON tedavisi bireysel olarak belirlenmelidir.

Kronik böbrek hastalarında ESA (eritropoietin 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.

Saf Kırmızı Hücre Aplazisi (PRCA):

NEORECORMON da dahil olmak üzere, eritropoietin tedavisi ile ilişkili olarak nötralize edici eritropoietin karşıtı antikörlerin yol açtığı Saf Kırmızı Hücre Aplazisi (PRCA) bildirilmiştir. Bu antikörlerin tüm eritropoietik proteinler ile çapraz reaksiyon verdiği gösterilmiştir. Eritropoietine karşı nötralize edici antikoru olduğundan şüphe edilen ve doğrulanmış hastalar için NEORECORMON tedavisine geçilmemelidir (bkz. Bölüm 4.8).

Hepatit C'li hastalarda Saf Kırmızı Hücre Aplazisi (PRCA):

Hemoglobin düzeyindeki paradoksal düşüş ve düşük retikülosit sayısı ile ilgili olarak şiddetli anemi gelişmesi durumunda epoetin tedavisi hemen kesilmeli ve eritropoietin karşıtı antikör testi yapılmalıdır. İnterferon ve ribavirin ile tedavi edilen hepatit C hastalarında, eş zamanlı olarak epoetinler kullanıldığında, vakalar rapor edilmiştir. Hepatit C ile ilişkili anemi tedavisinde epoetinlerin kullanımını endike değildir.

Kan basıncı takibi:

Özellikle hızlı PCV artışı durumunda, kan basıncında yükselme veya mevcut hipertansiyonun ağırlaşması meydana gelebilir. Kan basıncındaki bu artışlar antihipertansif ilaçlarla tedavi edilebilir. Kan basıncı artışları ilaç tedavisiyle kontrol edilemezse NEORECORMON tedavisine geçici bir süre ile ara verilmesi önerilir. Özellikle tedavinin başlangıcında ve diyaliz

dönemleri arasında kan basıncının düzenli kontrolü önerilir. Ensefalopatiye benzer semptomlar ile hipertansiyon krizi meydana gelebilir ve bu durum doktor ve yoğun bakım ünitesinin acil müdahalesini gerektirir. Olası bir belirti olarak bıçak saplanması tarzında migrene benzeyen baş ağrısından yakınan hastalara özel dikkat gösterilmelidir.

Cilt reaksiyonları:

Epoetin tedavisi ile ilişkili olarak Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) dahil olmak üzere hayatı tehdit edici veya ölümcül olabilen şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCARs) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Uzun etkili epoetinler ile daha şiddetli vakalar gözlemlenmiştir.

Reçeteleme sırasında hastalar belirtiler ve semptomlar konusunda bilgilendirilmeli ve cilt reaksiyonları için yakından izlenmelidir. Bu reaksiyonları düşündüren belirti ve bulgular ortaya çıkarsa, NEORECORMON tedavisi derhal sonlandırılmalı ve alternatif bir tedavi düşünülmelidir.

NEORECORMON kullanımı nedeniyle SJS veya TEN gibi ciddi bir kutanöz cilt reaksiyonu gelişirse, bu hastalarda ESA tedavisi (eritropoietin stimüle edici ajan) tekrar başlatılmamalıdır.

Kronik böbrek yetmezliği:

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında, NEORECORMON ile tedavi sırasında ve özellikle intravenöz uygulamadan sonra, normal aralığı içerisinde trombosit sayısında doza bağlı olarak orta derecede artış görülebilir. Bu durum sürekli tedavi seyrinde geriler. Tedavinin ilk sekiz haftası boyunca trombosit sayısının düzenli olarak kontrol edilmesi önerilir.

Hemoglobin konsantrasyonu:

Kronik böbrek hastalarında, idame hemoglobin konsantrasyonu Bölüm 4.2’de önerilen hedef hemoglobin konsantrasyonunun üst seviyesini aşmamalıdır. Klinik çalışmalarda, eritropoezis stimüle edici ajanların hedef hemoglobin seviyesi 12 g/dL (7,5 mmol/L)’nin üzerinde uygulanması durumunda hastalarda ölüm ve ciddi kardiyovasküler reaksiyon veya inme de dahil olmak üzere serebrovasküler reaksiyon riskinde artış görülmüştür. Kontrollü klinik çalışmalarda, hemoglobinin düzeyi anemi semptomlarını kontrol altına almak ve kan transfüzyonunu önlemek için gerekli olan düzeyin üzerine çıkarıldığında, epoetin uygulanmasıyla ilişkilendirilebilen anlamlı bir fayda gösterilmemiştir.

Prematüre yenidoğanlarda, özellikle 12 ila 14 gün yaşına dek olanlarda, trombosit sayısında hafif derecede artış görülebileceğinden trombositler düzenli olarak takip edilmelidir.

Tümör büyümesi üzerindeki etki:

Epoetinler primer olarak kırmızı kan hücresi üretimini stimüle eden büyüme faktörleridir. Eritropoietin reseptörleri çeşitli tümör hücrelerinin yüzeyinde ekspresyona edilebilir. Tüm büyüme faktörlerinde olduğu gibi, epoetinlerin tümör büyümesini stimüle edebileceği konusunda kaygılar mevcuttur. Bazı kontrollü çalışmalarda, epoetinlerin kanser ile ilişkili anemisi olan hastalarda genel sağkalımı artırması veya tümör progresyonu riskini azaltması yönünde bir bulguya rastlanmamıştır.

Kontrollü klinik çalışmalarda, NEORECORMON ve diğer eritropoietin stimüle edici ajanların kullanımı:

- 14 g/dL (8,7 mmol/L)'den yüksek hemoglobin seviyesine ulaşmak için kullanıldıklarında, radyasyon tedavisi gören ve ileri derece baş ve boyun kanseri olan hastalarda tümör progresyonuna kadar olan zamanı azaltmıştır.
- 12-14 g/dL (7,5-8,7 mmol/L) arasında bir hemoglobin seviyesine ulaşmak için kullanıldıklarında, genel sağkalımı azaltmış ve kemoterapi tedavisi gören metastatik meme kanseri hastalarında 4. ayda hastalık progresyonuna bağlı olarak artan ölüm vakalarına yol açmıştır.
- 12 g/dL (7,5 mmol/L) konsantrasyonunda hemoglobin seviyesine ulaşmak için kullanıldıklarında, kemoterapi veya radyasyon tedavisi görmeyen ve aktif kötü huylu hastalığı olan hastalarda ölüm riskinde artışa neden olmuştur. Eritropoietin stimüle edici ajanların bu hasta popülasyonunda kullanımı endike değildir.

Bu bilgiler ışığında, bazı klinik vakalarda kanser hastalarında görülen aneminin yönetimi noktasında kan transfüzyonu tercih edilen tedavi yöntemi olmalıdır. Rekombinant eritropoietinlerin kullanılması kararı hastanın bireysel katılımı ile birlikte yarar-risk değerlendirilmesine göre verilmelidir ve hasta spesifik klinik koşulları göz önünde bulundurulmalıdır. Bu değerlendirmede göz önüne alınması gereken etmenler tümör tipi ve evresi, anemi derecesi, beklenen yaşam süresi, hastanın tedavi gördüğü çevre ve hasta tercihi içerilmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

Kan basıncında ilaçlar ile tedavi edilebilen bir artış görülebilir. Bu nedenle, kanser hastalarında özellikle başlangıç tedavisinde, kan basıncının takip edilmesi önerilmektedir.

Kanser hastalarında ayrıca trombosit sayısı ve hemoglobin seviyesi de belirli aralıklarla kontrol edilmelidir.

Otolog kan predonasyonu programı:

Otolog kan predonasyonu programında olan hastalarda çoğunlukla normal aralığı içinde trombosit sayısında artış görülebilir. Bu nedenle, bu hastalarda en az haftada bir kere trombosit sayısının belirlenmesi önerilir. Trombosit sayısında $150 \times 10^9/L$ 'den daha fazla bir artış varsa veya trombositler normal aralığın üstüne çıkarsa NEORECORMON tedavisi kesilmelidir.

Erken doğan yenidoğanlarda eritropoietinin retinopati oluşturma riski gözardı edilmemelidir ve bundan ötürü dikkatli olunmalı ve erken doğan yenidoğanın tedavi edilmesi kararı bu tedavinin ve mevcut alternatif opsiyonların olası faydası ve riskine karşı dengelenmelidir.

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında NEORECORMON tedavisi süresince hemoglobindeki artışın bir sonucu olarak hemodiyaliz sırasında heparin dozunun sık sık artırılması gerekir. Heparinizasyon optimum değilse diyaliz sisteminde oklüzyon oluşabilir.

Şant trombozu riski olan kronik böbrek yetmezliği hastalarında, örneğin asetilsalisilik asit kullanımı ile tromboz profilaksisi ve şantın erken dönemde revizyonu düşünülebilir.

NEORECORMON tedavisi sırasında serum potasyum ve fosfat seviyeleri düzenli olarak kontrol edilmelidir. NEORECORMON kullanan böbrek hastalarında serum potasyum

yükselmesi rapor edilmiştir ancak sebep sonuç ilişkisi açısından değerlendirme yapılmamıştır. Potasyum seviyesi yüksekse ya da seviyede yükselme gözlenirse, NEORECORMON alımının seviye normale dönünceye kadar kesilmesi düşünülmelidir.

Otolog predonasyon programında NEORECORMON kullanımını için özellikle aşağıdaki durumlarda kan bağıışı prensipleri üzerine resmi kılavuzlar dikkate alınmalıdır:

- PCV'si \geq %33 olan hastalar (Hb \geq 11 g/dL [6,83 mmol/L]) kan bağışlamalıdır.
- Vücut ağırlığı 50 kg'nin altında olan hastalara özel dikkat edilmelidir.
- Çekilen tek bir hacim hastanın tahmin edilen kan hacminin yaklaşık %12'sini geçmemelidir.

Homolog transfüzyon için risk/fayda değerlendirmesi dikkate alındığında homolog kan transfüzyonunun önlenmesinin özel önem gerektirdiği hastalar için tedavi uygulanmalıdır.

İlacın kötüye kullanımı ve bağımlılık:

Sağlıklı bireyler tarafından ilacın hatalı uygulanması, hemoglobini aşırı derecede artırabilir. Bu, yaşamı tehlikeye sokan kardiyovasküler sistem komplikasyonlarına yol açabilir.

Biyoteknolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini arttırmak amacıyla, uygulanan ürünün ticari adı hasta dosyasında açık bir şekilde kaydedilmeli veya belirtilmelidir.

Yardımcı maddeler:

NEORECORMON enjeksiyona hazır şırınga, her enjeksiyona hazır şırıngada 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

NEORECORMON enjeksiyona hazır şırınga, bir şırıngada yardımcı madde olarak 0,30 mg'a kadar fenilalanin içerir. Bu durum fenilketonürisi olan kişiler için zararlı olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bu zamana dek elde edilen klinik sonuçlar NEORECORMON'un diğer tıbbi ürünlerle potansiyel etkileşimi için kanıt içermemektedir.

Hayvan deneyleri epoetin beta kullanımının, etopozid, sisplatin, siklofosfamid ve flouorasil gibi sitostatik tıbbi ürünlerin miyelotoksisitesini arttırmadığını göstermiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye:

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Özel kullanım uyarısı bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi:

NEORECORMON'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum veya doğum sonrası gelişim üzerinde doğrudan veya dolaylı bir zararlı etki göstermemiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

NEORECORMON tıbbi açıdan kullanımı gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi:

Epoetin betanın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da epoetin beta tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve epoetin beta tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite:

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar gebelik, embriyonal/fetal gelişim, parturisyon veya postnatal gelişim üzerinde doğrudan veya dolaylı bir zararlı etki göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NEORECORMON'un araç veya makine kullanımı üzerinde bir etkisi bulunmamaktadır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlik profilinin özeti:

1725 hastayı kapsayan klinik çalışmalardan elde edilen sonuçlar baz alınarak, NEORECORMON verilen hastaların yaklaşık %8'inde advers ilaç reaksiyonları beklenmektedir.

Kronik böbrek yetmezliği olan anemik hastalar:

Özellikle NEORECORMON tedavisinin erken evrelerinde karşılaşılan en yaygın advers etkiler, başta hızlı dolu hücre hacmi (PCV) artış vakaları olmak üzere kan basıncında artış veya mevcut hipertansiyonun ağırlaşmasıdır (bkz. Bölüm 4.4). Kan basıncı normal veya düşük olan bazı hastalarda ensefalopatiye benzer semptomlar (örn. baş ağrıları, konfüzyon

hali, duyusal-motor bozukluklar -konuşma ve yürüme bozukluğu gibi- ve tonoklonik nöbetler) ile beraber ya da ayrı hipertansif krizleri ve hipertansiyonu kapsayan hipertansif olay da görülebilir.

Özellikle hipotansiyona eğilimi olan veya arteriyovenöz fistülünde komplikasyon oluşan hastalarda (örn. stenoz, anevrizma) şant trombozu meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.4). Birçok durumda, serum ferritin değerlerinde paket hücre volüm artışıyla eşzamanlı düşüş gözlemlenmektedir (bkz. Bölüm 4.4). Buna ek olarak münferit vakalarda serum potasyum ve fosfat düzeylerinde geçici artışlar da gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Münferit vakalarda, NEORECORMON tedavisiyle ilişkili nötralize anti-eritropoietin antikörlerinin aracılık ettiği saf kırmızı hücre aplazisi (PRCA) bildirilmiştir. Anti-eritropoietin antikörlerinin aracılık ettiği PRCA teşhis edilmesi durumunda, NEORECORMON tedavisi kesilmeli ve hasta başka bir eritropoietik proteine başlamamalıdır (bkz. Bölüm 4.4). Advers reaksiyonlar, aşağıdaki Tablo 1’de listelenmiştir.

Kanser hastaları:

Epoetin beta tedavisiyle ilişkili olan ve ilaçlarla tedavi edilebilen baş ağrısı ve hipertansiyon yaygındır (bkz. Bölüm 4.4). Bazı hastalarda, serum demir parametrelerinde düşüş gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Klinik çalışmalar, NEORECORMON ile tedavi edilen kanser hastalarında tedavi edilmeyen kontrol veya plasebo gruplarıyla karşılaştırıldığında tromboembolik olayların sıklığının daha yüksek olduğunu göstermiştir. NEORECORMON ile tedavi edilen hastalarda insidans oranı kontrol gruplarındaki %4’e kıyasla %7 olup, bu durum, kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında herhangi bir tromboembolik mortalite artışıyla ilişkilendirilmemiştir. Advers reaksiyonlar, aşağıdaki Tablo 2’de listelenmiştir.

Otolog bir kan predonasyon programındaki hastalar:

Otolog bir kan predonasyon programındaki hastalarda tromboembolik olayların biraz daha yüksek sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir. Bununla birlikte, NEORECORMON ile tedavide nedensel bir ilişki kurulamamıştır.

Plasebo kontrollü çalışmalarda geçici demir eksikliğinin NEORECORMON ile tedavi edilen hastalarda kontrollere kıyasla daha belirgin olduğu saptanmıştır (bkz. Bölüm 4.4). Advers reaksiyonlar, aşağıdaki Tablo 3’te listelenmiştir.

NEORECORMON tedavisi ile ilişkili olarak Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) dahil olmak üzere hayatı tehdit edici veya ölümcül olabilen şiddetli kutanöz advers reaksiyonlar (SCARs) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.4.)

Advers reaksiyonların tablo şeklindeki listesi:

Advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfı ve sıklık kategorisine göre listelenmektedir. Sıklık kategorileri aşağıdaki şekilde tanımlanmaktadır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1: Kronik böbrek yetmezliği hastalarındaki kontrollü klinik çalışmalarda NEORECORMON tedavisine atfedilen advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı	Advers reaksiyon	Sıklık
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Şant trombozu	Seyrek
	Trombositoz	Çok seyrek
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Yaygın
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon	Yaygın
	Hipertansif kriz	Yaygın olmayan

Tablo 2: Kanser hastalarındaki kontrollü klinik çalışmalarda NEORECORMON tedavisine atfedilen advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı	Advers reaksiyon	Sıklık
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	Tromboembolik olaylar	Yaygın
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Yaygın
Vasküler hastalıklar	Hipertansiyon	Yaygın

Tablo 3: Otolog bir kan predonasyon programındaki hastalarda yürütülen kontrollü klinik çalışmalarda NEORECORMON tedavisine atfedilen advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı	Advers reaksiyon	Sıklık
Sinir sistemi hastalıkları	Baş ağrısı	Yaygın

Prematüre bebekler:

Serum ferritin değerlerindeki düşüş çok yaygındır (bkz. Bölüm 4.4).

Seçilen advers reaksiyonların tanımı:

Nadiren, döküntü, pruritus, ürtiker veya enjeksiyon bölgesi reaksiyonları gibi epoetin beta tedavisine bağlı deri reaksiyonları ortaya çıkabilir. Çok seyrek vakalarda epoetin beta tedavisine bağlı anafloktoid reaksiyonlar bildirilmiştir. Bununla birlikte, kontrollü klinik çalışmalarda aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansında artış görülmemiştir.

Çok seyrek vakalarda, özellikle tedaviye başlarken, epoetin beta tedavisine bağlı ateş, titreme, baş ağrısı, ekstremitelerde ağrı, halsizlik ve/veya kemik ağrısı gibi gribe benzer belirtiler bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar hafif veya orta düzeyde olmuş ve birkaç saat ya da gün sonra düzelmiştir.

Epoetin alfa veya darbepoetin alfa ile yürütülen kontrollü bir klinik çalışmadan alınan verilerde inme insidansı yaygın olarak bildirilmiştir.

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

NEORECORMON'un terapötik sınırları çok geniştir. Çok yüksek serum düzeylerinde bile zehirlenme semptomları gözlenmemiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antianemik

ATC Kodu: B03XA01

Etki mekanizması:

Eritropoietin, büyüme faktörü olarak, eritroid progenitörlerinden eritrosit yapılmasını uyaran bir glikoproteindir. Mitozu uyaran bir faktör ve farklılaşma hormonu olarak görev yapar. NEORECORMON'un etkin maddesi epoetin beta, aminoasit ve karbonhidrat bileşimi yönünden, anemik hastaların idrarından izole edilen eritropoietin ile özdeştir.

Epoetin betanın biyolojik etkinliği, çeşitli hayvan modellerinde (normal ve üremik sıçanlar, polisitemik fareler ve köpekler) intravenöz ve subkütan uygulama sonrasında *in vivo* olarak gösterilmiştir. Eritropoietin uygulamasının ardından eritrosit sayısı, Hb değerleri ve retikülosit sayımları ile ⁵⁹Fe-inkorporasyon hızı artar.

In vitro (fare dalak hücre kültüründe) olarak, eritropoietin ile inkübasyon sonrasında eritroid çekirdekli dalak hücrelerinde 3H-timidin-inkorporasyon artışı bulunmuştur. İnsan kemik iliği hücre kültürü araştırmaları epoetin betanın spesifik olarak eritrosit oluşumunu stimüle ettiğini ve lökopoieziyi etkilemediğini göstermiştir. Epoetin betanın kemik iliği ya da insan deri hücreleri üzerine sitotoksik etki yaptığı tespit edilmemiştir.

Epoetin betanın tek doz şeklinde uygulanmasının ardından farelerin davranış veya lökomotor aktivitesi ve köpeklerin dolaşım veya solunum fonksiyonları üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

Klinik etkililik ve güvenlilik çalışmaları:

Kronik böbrek yetmezliği bulunan, diyaliz almayan ve hemoglobin seviyeleri ≤ 11 g/dL olan tip 2 diyabetli 4,038 hastada gerçekleştirilen randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada hastalar 13 g/dL hedef hemoglobin düzeyleri için darbepoetin alfa veya plasebo ile tedavi almıştır (bkz. Bölüm 4.4). Çalışma, tüm nedenlere bağlı mortalite, kardiyovasküler morbidite veya son evre renal hastalık (ESRD) riskinde azalma sağlamaya yönelik birincil hedeflerin hiçbirini karşılamamıştır. Birleşik sonlanım noktalarının bireysel bileşenlerinin

analizinde gözlemlenen HR'ler (%95 GA) şunlardır: ölüm 1,05 (0,92; 1,21), inme 1,92 (1,38; 2,68), konjestif kalp yetmezliği (CHF) 0,89 (0,74; 1,08), miyokard enfarktüsü (MI) 0,96 (0,75; 1,23), miyokard iskemi nedeniyle hastaneye yatış 0,84 (0,55; 1,27) ve ESRD 1,02 (0,87; 1,18).

Kronik böbrek yetmezliği olan hastalar (diyaliz alan, diyaliz almayan, diyabet hastası olan ve olmayan) üzerinde ESA'larla yürütülen klinik çalışmalara ait toplu *post-hoc* analizler yapılmıştır. Daha yüksek kümülatif ESA dozlarıyla, tahmin edilen tüm nedenlerle bağlı mortalite, kardiyovasküler ve serebrovasküler olay risklerinde, diyabet veya diyaliz durumundan bağımsız olarak bir artış eğilimi gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Eritropoetin, ağırlıklı olarak kırmızı hücre üretimini stimüle eden bir büyüme faktörüdür. Eritropoetin reseptörleri, çeşitli tümör hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilebilirler.

Sağkalım ve tümör progresyonu, toplam 2833 hasta üzerinde gerçekleştirilen, dördü çift kör plasebo kontrollü, biri ise açık etiketli olmak üzere beş büyük çaplı kontrollü çalışma kapsamında araştırılmıştır. Çalışmalardan ikisine, kemoterapi ile tedavi edilen hastalar kaydedilmiştir.

Her iki çalışmadaki hedef hemoglobin konsantrasyonu >13 g/dL olup, diğer üç çalışmada ise 12-14 g/dL'dir. Açık etiketli çalışmada rekombinant insan eritropoetini ile tedavi edilen hastalarla kontroller arasında genel sağkalım açısından fark yoktur. Dört plasebo kontrollü çalışmada genel sağkalıma yönelik tehlike oranı, kontrollerin lehine 1,25 ve 2,47 arasında değişmiştir. Bu çalışmalar, kontrollere kıyasla çeşitli yaygın kanserlerle ilişkili anemi bulunan ve rekombinant insan eritropoetini almış olan hastalarda tutarlı şekilde açıklanmayan, istatistiksel olarak anlamlı aşırı mortalite göstermiştir. Çalışmalardaki genel sağkalım sonuçları, tromboz insidanslarında, rekombinant insan eritropoetini verilen hastalarla kontrol grubundakiler arasındaki farklarla ve ilgili komplikasyonlarla yeterli şekilde açıklanamamıştır.

Anemik kanser hastaları üzerinde NEORECORMON (n=2301) ile yürütülen 12 kontrollü klinik çalışmanın tümünden elde edilen verileri içeren bireysel, hasta bazlı bir meta analizde, kontroller lehine tahmin edilen genel sağkalım puanının 1,13 (%95 GA 0,87; 1,46) olduğu gösterilmiştir. Başlangıç hemoglobin düzeyi ≤ 10 g/dl (n=899) olan hastalarda sağkalıma ilişkin tahmin edilen tehlike oranı puanı 0,98 (%95 GA 0,68 ila 1,40) olmuştur. Genel popülasyonda tromboembolik olaylara yönelik bağıl riskin arttığı gözlenmiştir (RR 1,62, %95 GA: 1,13; 2,31).

Ayrıca epoetinleri içeren 53 kontrollü çalışmaya katılan (kemoterapi, radyoterapi, kemo-radyoterapi alan veya terapi almayan) 13,900'ün üzerinde kanser hastasında, hasta düzeyinde bir veri analizi de gerçekleştirilmiştir. Genel sağkalım verilerinin meta analizi, kontrollerin lehine 1,06 puanlık bir tehlike oran tahmini ile sonuçlanmış (%95 GA: 1,00; 1,12; 53 çalışma ve 13,933 hasta) ve kemoterapi alan kanser hastaları için genel sağkalım tehlike oranı 1,04 (%95 GA: 0,97; 1,11; 38 çalışma ve 10,441 hasta) olarak saptanmıştır. Meta analizler ayrıca, rekombinant insan eritropoetini alan kanser hastalarında bağıl tromboembolik olay riskinin anlamlı düzeyde arttığına da işaret etmektedir (bkz. Bölüm 4.4).

Çok nadir vakalarda, rHuEPO terapisi sırasında saf kırmızı hücre aplazisine (PRCA) neden olan ve olmayan nötrale edici anti-eritropoetin antikoru ortaya çıkmıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler:

Emilim:

Üremik hastalara subkütan yolla epoetin beta uygulandıktan sonra uzamış emilim bir serum konsantrasyon platosuyla sonuçlanırken, maksimum serum konsantrasyonuna ortalama 12-28 saat sonra ulaşılır. Subkütan uygulamadan sonra epoetin betanın biyoyararlanımı, intravenöz uygulama ile karşılaştırıldığında %23-42 arasındadır.

Dağılım:

Sağlıklı gönüllüler ve üremik hastalar üzerinde gerçekleştirilen farmakokinetik araştırmalar, dağılım hacminin plazma hacminin bir ila iki katına tekabül ettiğini göstermektedir. Üremik ve normal sıçanlar üzerinde yürütülen hayvan deneylerinde analog sonuçlar saptanmıştır.

Biyotransformasyon:

Veri bulunmamaktadır.

Eliminasyon:

Sağlıklı gönüllüler ve üremik hastalar üzerinde gerçekleştirilen farmakokinetik araştırmalar, intravenöz olarak uygulanan epoetin betanın yarılanma ömrünün 4 ila 12 saat arasında olduğunu göstermiştir. Üremik hastalara subkütan uygulama sonrası terminal yarılanma ömrü intravenöz uygulama sonrasıyla karşılaştırıldığında daha yüksek olup ortalama 13-28 saattir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klasik güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayanan klinik öncesi veriler, insanlar için özel bir tehlike yaratmadığını ortaya koymuştur. Farelerdeki homolog eritropoietin ile yapılan bir karsinogenisite çalışmasında proliferatif ya da tümörojenik potansiyele ilişkin işaretler gözlenmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı Maddelerin Listesi

Üre
Sodyum klorür
Polisorbat 20
Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat
Disodyum hidrojen fosfat dodekahidrat
Kalsiyum klorür dihidrat
Glisin
L-lösin
L-izölösin
L-treonin
L-glutamik asit

L-fenilalanin
Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli çalışma olmadığı için geçimsizliği veya aktivite kaybını önlemek amacıyla diğer ilaçlar veya enfüzyon çözeltileri ile karıştırılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

2° - 8°C arasında (buzdolabında) 24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

NEORECORMON sürekli olarak buzdolabında 2°-8°C'de saklanmalıdır.

Ambülatuvar amaçlı kullanımda ürün buzdolabından çıkarıldığında en fazla 3 gün süreyle 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanabilir.

Işıktan korumak için kutusunda saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

NEORECORMON 10.000 IU enjeksiyonluk çözelti içeren kullanıma hazır şırınga, 6 adet + 6 adet 27G1/2 iğne

Bu ürün tek kullanım içindir.

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

Önce ellerinizi yıkayınız!

1. Şırıngayı ambalajından çıkarınız ve içindeki sıvının berrak, renksiz ve partikülsüz olduğundan emin olunuz. Şırınganın kapağını çıkarınız.
2. Ambalajın içinden bir iğneyi çıkarınız, şırınganın üstüne takınız ve iğnenin koruyucu kapağını kaldırınız.
3. Şırıngayı yukarı doğru tutarak ve alttan hafifçe pistonunu ittirerek şırınganın havasını boşaltınız. Şırınganın içindeki NEORECORMON miktarının yazıldığı gibi olana kadar pistonu ittirmeye devam ediniz.
4. Enjeksiyon yapılacak bölgeyi alkolle temizleyiniz. Baş parmağınız ve işaret parmağınızla çimdik şeklinde deriyi tutunuz. Enjektör haznesini tutarak iğneyi ani ve kararlı hareketle elle tuttuğunuz deriye enjekte ediniz. NEORECORMON solüsyonunu enjekte ediniz. İğneyi hızlıca çekiniz ve enjeksiyon yerine kuru, steril pamukla baskı yapınız.

Bu tıbbi ürün tek kullanım içindir.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi
Uniq İstanbul Ayazağa Cad. No:4
D/101 Maslak 34396
Sarıyer- İstanbul
Tel: (0 212) 366 90 00
Faks: (0 212) 285 22 00

8. RUHSAT NUMARASI

118/80

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 07.12.2005
Ruhsat yenileme tarihi: 19.10.2016

10. KÜB'NİN YENİLENME TARİHİ