

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEORECORMON ROCHE 10000 IU enjeksiyona hazır şırınga

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Bir enjeksiyona hazır şırınga 0,6 mL’de 83 µg (10000 IU) epoetin beta (rekombinant insan eritropoietini) içerir.

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 6.1’e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyona 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 sideroblastlarda giden) ve RCMD (refrakter sitopeni multilineage-birden fazla seride displazi ile giden) ve tedavi öncesi bazal EPO düzeyi ≤ 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 10-11 g/dL’dir. Hedef hemoglobin $Hb > 11$ g/dL üzerine çıkarılmamalıdır. ESA’lar $Hb=11$ g/dL olunca kesilmelidir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında, tedavinin amacı hemoglobin seviyesini 10-11 g/dL’ye yükseltmektir. Hemoglobin seviyesi 11 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 10-11 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 11 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 sterildir, 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. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri)

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 INFARKTÜS, İNME, VENÖZ TROMBOEMBOLİZM, VASKÜLER GİRİŞ YOLU TROMBOZU VE TÜMÖR PROGRESYONU VEYA NÜKSETMESİ RİSKİNİ ARTIRIR.

Kronik böbrek hastaları ile yapılan kontrollü araştırmalarda, eritropoezis-stimüle edici ajanlar hedef hemoglobin seviyesi 11 g/dL'nin üzerinde uygulandığında hastalarda ölüm, ciddi kardiyovasküler reaksiyonlar ve inme riskinde artış görülmüştür.

Kırmızı kan hücreleri transfüzyonu ihtiyacını azaltmak için yeterli olan en düşük doz kullanılmalıdır.

Kronik böbrek hastalarında ESA tedavisine, hemoglobin düzeyi 10 g/dL'nin altında olduğu zaman başlanılmalıdır.

Böbrek yetmezliği

Kronik böbrek hastaları ile yapılan kontrollü çalışmalarda, eritropoezis-stimüle edici ajanlar hedef hemoglobin seviyesi 11 g/dL'nin üzerinde uygulandığında hastalarda ölüm, ciddi kardiyovasküler reaksiyonlar ve inme riskinde artış görülmüştür. Kronik böbrek hastalarında ESA tedavisine, hemoglobin düzeyi 10 g/dL'nin altında olduğu zaman başlanması düşünülmelidir. Doz bireyselleştirilmeli ve kırmızı kan hücreleri transfüzyonu ihtiyacını azaltmak için yeterli olan en düşük doz kullanılmalıdır.

Hemoglobin konsantrasyonu 110 g/L (11 g/dL) üzerine çıkarılmak istendiğinde yüksek insidansta, artan oranlarda fatal (ölümcül) kanserler ve kardiyovasküler olaylar artmaktadır.

Kontrollü klinik çalışmalarda, hemoglobin düzeyi anemi semptomlarını kontrol altına almak ve kan transfüzyonunu önlemek için gerekli olan düzeyin üzerine çıkarıldığında, epoetin uygulanmasıyla ilişkilendirilebilen anlamlı bir fayda gösterilmemiştir.

Genel

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.

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.

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında özellikle hızlı Hb artışı olan olgularda kan basıncı yükselebilir veya mevcut hipertansiyon ağırlaşabilir. Kan basıncındaki bu artışlar antihipertansif ilaçlarla tedavi edilebilir. Kan basıncı artışları ilaç tedavisiyle kontrol edilemezse, NEORECORMON tedavisine geçici bir süre ara verilmesi önerilir. Özellikle tedavinin başlangıcında ve diyaliz dönemleri arasında, kan basıncının düzenli kontrolü önerilir.

Kronik böbrek yetmezliği olan, kan basıncı normal veya düşük, bağımsız hastalarda ensefalopatiye benzer semptomlar (baş ağrıları, konfüzyon hali, duyuusal-motor bozukluklar - konuşma ve yürüme bozukluğu gibi- ve tonoklonik nöbetler) ile hipertansif kriz de görülebilir. 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.

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

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında NEORECORMON tedavisi süresince Hb'deki 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.

Kronik böbrek yetmezliği hastalarında NEORECORMON tedavisi sırasında, özellikle intravenöz uygulamadan sonra, trombosit sayısında normal sınırların içinde kalan, orta derecede, doza bağımlı artış olabilir. Tedavi devam ettikçe bu durum düzelir. Tedavinin ilk 8 haftasında trombosit sayısının düzenli olarak kontrolü önerilir.

ESA tedavisinden tam sonuç alınamamasının en yaygın sebepleri demir eksikliği ve kronik inflamasyondur (örn. üremi veya ileri evre metastatik kansere bağlı). Aşağıdaki durumlar ESA tedavisinin etkinliğini zayıflatır: Kronik kan kaybı, kemik iliği fibrozisi, böbrek yetmezliği tedavisine bağlı şiddetli alüminyum yüklenmesi, folik asit ve vitamin B₁₂ eksiklikleri ve hemoliz. Eğer bahsedilen koşulların hiçbiri ortada yoksa ve hastada kanda retikülosit azalmasına ve anti-eritropoietin antikörlerine bağlı ani hemoglobin düşüşü meydana gelirse, Saf Kırmızı Hücre Aplazisi (Pure Red Cell Aplasia, PRCA) teşhisi için kemik iliği incelemesi düşünülmelidir. PRCA teşhis edilmesi durumunda, NEORECORMON tedavisi kesilmeli ve hasta başka bir eritropoietik proteine başlamamalıdır.

NEORECORMON içeren eritropoietin tedavisine bağlı olarak, nötrolizan anti-eritropoietin antikörleri sebebiyle saf kırmızı hücre aplazisi (PRCA) raporlanmıştır. Bu antikörler bütün eritropoietik proteinler ile karşı-tepkime gösterdiği için ve hastalarda nötralizan antikörler olmasından şüphelenildiği veya doğrulandığı zaman NEORECORMON tedavisine geçilmemelidir (Bkz. 4.8. İstenmeyen etkiler).

Böbrek yetmezliğinin progresyon hızında artış ihtimali göz ardı edilemeyeceğinden, diyalize girmemiş nefrosklerotik hastalarda NEORECORMON tedavisi bireysel olarak belirlenmelidir. Hemoglobin düzeyindeki paradoksikal düşüş ve düşük retikülosit sayısı ile ilgili olarak şiddetli anemi gelişmesi durumunda, epoetin tedavisi hemen kesilmeli ve anti-eritropoietin 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 kullanımı bulunmamaktadır.

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

İki yaştan altındaki bebeklerde kronik böbrek hastalığına bağlı gelişen anemi belirtilerinde NEORECORMON kullanılmamalıdır.

İlacın kötüye kullanımı ve bağımlılık

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

Epoetin beta kullanımına bağlı bağımlılık rapor edilmemiştir.

Laboratuvar testleri

Trombosit sayımı ve hematokrit/hemoglobin seviyeleri tüm hastalarda düzenli aralıklarla izlenmelidir (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Kronik böbrek hastalarında NEORECORMON alanlarda 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.

NEORECORMON enjeksiyona hazır şırınga, bir şırıngada yardımcı madde olarak 0,30 mg fenilalanin içerir. Fenilketonürisi olan kişilere zararlı olabilir.

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

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Özel olarak yapılmış bir klinik etkileşim çalışması yoktur.

Klinik deneyim, NEORECORMON'un diğer tıbbi ürünlerle potansiyel etkileşimi için kanıt içermemektedir (Bkz. 5.3. Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri).

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

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel Tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Özel kullanım uyarısı bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir (Bkz. 5.3. Klinik Öncesi Güvenlilik Verileri).

Epoetin beta için gebelik ve doğum sırasında NEORECORMON maruziyeti ile ilgili tüm güvenlilik verileri, pazarlama sonrası deneyim ile edinilmiştir. Gebelik ve doğumla ilgili zararlı etkileri olduğuna dair bir kanıt gözlenmemiştir. Bununla birlikte, insanlarda yapılan klinik çalışma verileri olmadığından, gebe bir kadına reçete edilecekse dikkatli davranmak gerekir.

Laktasyon Dönemi

İnsanlarda emzirme ile ilgili deneyimler sınırlıdır. Endojen eritropoietin süt ile salgılanır ve neonatal gastrointestinal bölgeden kolaylıkla absorbe edilir. 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

Özel kullanım uyarısı bulunmamaktadır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

NEORECORMON'un araç veya makine kullanımına etkisi üzerine çalışma yapılmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10000$ ila $< 1/1000$); çok seyrek ($< 1/10000$), bilinmiyor (eldeki veriler ile tahmin edilemiyor) olarak sınıflandırılır.

Klinik Çalışmalar

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 (%1-10) ensefalopatiye benzer semptomlar (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 olaylardır. Bu kan basıncı yükselmeleri normal kan basıncı olan hastalarda oluşabilir veya mevcut hipertansiyonun ağırlaşması şeklindedir (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Özellikle hipotansiyona eğilimi olan ve arteriyovenöz fistülünde komplikasyon oluşan hastalarda (örn. stenoz, anevrizma) şant trombozu meydana gelebilir (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Pek çok olayda, serum ferritin değerlerinde düşüş ve eş zamanlı olarak Hb'de artış gözlenmiştir. Buna ek olarak, izole olgularda, serum potasyum ve fosfat seviyelerinde kısa süreli artış gözlenmiştir.

Klinik çalışmalarda oluşan advers ilaç reaksiyonu insidansları aşağıda özetlenmiştir. Aşağıdaki advers olay sıklıkları NEORECORMON alan hastalar ve kontrol grubu arasında advers ilaç reaksiyonu sıklığının farklılığını göstermektedir.

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Şant trombozu

Çok seyrek: Trombositoz

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Vasküler hastalıkları

Yaygın: Hipertansiyon

Yaygın olmayan: Hipertansif kriz

Bütün endikasyonlar

Seyrek olarak ($\geq 1/10.000$ - $\leq 1/1000$) döküntü, kaşıntı, ürtiker veya enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar gibi deri reaksiyonları görülebilir. Çok seyrek ($\leq 1/10.000$) olgularda aşırı duyarlılık reaksiyonları bildirilmiştir. Ancak kontrollü klinik çalışmalarda aşırı duyarlılık reaksiyonlarının insidansı artmamıştır.

Çok seyrek ($\leq 1/10.000$) olgularda, özellikle tedavinin başlangıcında, ateş, titreme, baş ağrısı, kol ve bacaklarda ağrı, kırıklık ve/veya kemik ağrısı gibi grip benzeri semptomlar rapor edilmiştir. Bu reaksiyonlar normalde hafif veya orta şiddettedir ve birkaç saat veya gün içinde geçer.

Pazarlama sonrası deneyim

İzole olgularda, NEORECORMON'a bağlı olarak anti-eritropoietin antikoru sebebiyle saf kırmızı hücre aplazisi (PRCA) raporlanmıştır.

Anti-eritropoietin antikoru sebebiyle saf kırmızı hücre aplazisi (PRCA) haricinde, pazarlama sonrası deneyim süresince toplanan güvenlik bilgileri, bu popülasyonlarda beklenen advers ilaç reaksiyonu (AİR) profilini ve epoetin betanın AİR profilini yansıtmaktadır (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Laboratuvar anormallikleri

Pazarlama sonrası süreç içerisinde rapor edilen laboratuvar anormallikleri klinik çalışmalardan kazanılan deneyimi yansıtmaktadır (Bkz. 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.8. İstenmeyen etkiler-Klinik çalışmalar).

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 (TÜFAM)'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 enjeksiyona hazır şırınganın terapötik sınırları çok geniştir ve NEORECORMON tedavisine başlanırken bireysel yanıt göz önünde bulundurulmalıdır. Doz aşımı, aşırı farmakodinamik etki meydana gelmesiyle sonuçlanabilir (örn. aşırı eritrosit oluşumuna bağlı hayatı tehdit edici kardiyovasküler sistem komplikasyonları). Hemoglobinin seviyelerinde artış olması halinde, NEORECORMON geçici olarak kesilmelidir (Bkz. 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli). Klinik olarak endike ise flebotomi gerçekleştirilebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

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

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

Tek doz epoetin beta uygulamasının ardından farelerin davranış ya da lokomotor aktivitelerinde ve köpeklerin solunum ya da dolaşım fonksiyonlarında herhangi bir etki gözlenmemiştir.

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grubu: Antianemik
ATC Kodu: B03XA

Eritropoietin, eritroid progenitörlerinden eritrosit yapılmasını uyaran bir glikoproteindir, mitozu uyaran bir faktör ve farklılaşma hormonu olarak görev yapar. Anemik hastaların idrarından izole edilen eritropoietinin aminoasit ve karbonhidrat içeriği ile epoetin betaninki aynıdır.

Etki mekanizması

Eritropoietin, büyüme faktörü olarak, eritroid progenitörlerinden eritrosit yapılmasını uyaran bir glikoproteindir. Mitozu uyaran bir faktör ve farklılaşma hormonu olarak görev yapar.

Klinik / Etkinlik çalışmaları

Bu bölüm, renal anemi hastalarıyla yapılan, yakın zamanda tamamlanmış randomize, kontrollü epoetin beta çalışmalarını tanımlamaktadır.

Kronik böbrek yetmezliği olan anemik hastalar

Hafif ya da orta dereceli anemisi olan (Hb seviyesi: 11-12,5 g/dL) 605 pre-diyaliz hastası üzerinde epoetin beta ile bir açık, randomize çalışma yapılmıştır (CREATE). Birincil amaç, yüksek Hb düzeltmesinin (13-15 g/dL) standart anemi tedavisi ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler (CV) morbiditeyi azaltıp azaltmayacağını belirlenmesidir (hedef Hb 10,5-11,5 g/dL). Standart aneminin düzeltilmesi ile karşılaştırıldığında yüksek Hb değerinin düzeltilmesine faydası gözlenmemiştir. Tam tersine, standart anemi tedavisi uygulanan grupta daha az sayıda olay gözlenmiştir (47'ye karşı 58 olay, HR 0,78, p=0,20). İki çalışma grubu arasında zamana bağlı kreatinin klerensinde bir farklılık gözlenmekle birlikte, diyalizin başlama zamanları arasındaki farklılığın standart anemi tedavisi uygulanan gruba avantaj sağladığı gözlenmiştir (sırasıyla 111 ve 127 olay, diyalize başlama süreleri 41 ay ve 36 ay, log rank testi p=0,034). 1 yıl sonunda yüksek hedef Hb grubunda yaşam kalitesinin (SF-36 Sağlık Anketi ile değerlendirme) önemli ölçüde arttırıldığı belirlenmiştir (p=0,003).

172 erken diyabetik nefroloji hastasıyla yapılan diğer bir açık, randomize çalışmada (ACORD), yüksek Hb düzeltmesinin (hedef Hb 13-15 g/dL) ve standart Hb düzeltmesinin (hedef Hb 10,5-11,5 g/dL) kardiyak yapı ve fonksiyon üzerine etkisi araştırılmıştır. Çalışmanın sonunda, birincil parametre (sol ventriküler kitle endeksine) bakımından iki grup arasında belirgin farklılık tespit edilmemiştir [p=0,88]. Başlangıça kıyasla hesaplanan kreatinin klerensi, serum kreatinin katlanma süresi ya da hızlı ilerleticilerin analizi bakımından gruplar arasında kayda değer istatistiksel farklılık belirlenmemiştir. Yüksek hedef Hb grubunda yaşam kalitesi değerlendirmesi Genel Sağlık puanının (SF-36 Sağlık Anketi kullanılarak) önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir (p=0,04).

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Üremik hastalara subkutan yolla epoetin beta uygulandıktan sonra maksimum serum konsantrasyonuna ortalama 12-28 saat sonra ulaşılır.

Subkutan uygulamadan sonra epoetin betanın biyoyararlanımı, intravenöz uygulama ile karşılaştırıldığında %23-42 arasındadır.

Dağılım:

Sağlıklı bireyler ve üremik hastalarla yapılan farmakokinetik araştırmalar dağılım volümünün plazma volümünün bir-iki katına eşit olduğunu göstermiştir.

Metabolizma:

Veri yoktur.

Eliminasyon:

Sağlıklı bireylerde ve üremik hastalarda yapılan farmakokinetik araştırmalar, damar içine uygulanan epoetin betanın yarılanma ömrünün 4 ila 12 saat arasında olduğunu göstermiştir.

Üremik hastalarda subkutan uygulamada terminal yarılanma ömrü intravenöz uygulamadan daha uzundur (ortalama 13-28 saat).

Hastalardaki karakteristik özellikler

Karaciğer yetmezliğinin epoetin betanın farmakokinetiği üzerine etkisine dair bir çalışma yapılmamıştır.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Karsinogenesis

Farelerdeki homolog eritropoietin ile yapılan bir karsinogenesis çalışmasında proliferatif ya da tümörojenik potansiyele ilişkin işaretler gözlenmemiştir.

Diğer

Klasik güvenlik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksitesite ve üreme toksisitesi çalışmalarına dayanan klinik öncesi veriler, insanlar için özel bir tehlike yaratmadığını ortaya koymuştur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı Maddelerin Listesi

Üre

Sodyum klorür

Sodyum dihidrojen fosfat

Sodyum hidrojen fosfat

Kalsiyum klorür

Polisorbat 20

Glisin

L-lösin

L-isolösin

L-treonin

L-glutamik asit

Fenilalanin

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Yeterli çalışma olmadığı için, geçimsizliği veya aktivite kaybını önlemek için 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 10000 IU enjeksiyona 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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Roche Müstahzarları Sanayi Anonim Şirketi,
Eski Büyükdere Asfaltı No: 17/A 34398 Maslak-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: -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ