

יוני 2024

רופא/ה רוקח/ת נכבד/ה,

חברת סנדוז פרמצבטיקה ישראל בע"מ מבקשת להודיעכם כי העלונים לרופא ולצרכן של תכשירי Binocrit עודכנו.

<u>Name and strength of the medicinal product:</u>	<u>Registration number:</u>
BINOCRIT 1000 IU/0.5ML	147-08-33360-00
BINOCRIT 10000 IU/1ML	147-15-33367-00
BINOCRIT 2000 IU/1ML	147-09-33361-00
BINOCRIT 20000 IU/0.5ML	147-16-33368-00
BINOCRIT 3000 IU/0.3ML	147-17-33370-00
BINOCRIT 30000 IU/0.75ML	147-10-33362-00
BINOCRIT 4000 IU/0.4ML	147-11-33363-00
BINOCRIT 40000 IU/1ML	147-18-33372-00
BINOCRIT 5000 IU/0.5ML	147-12-33364-00
BINOCRIT 6000 IU/0.6ML	147-13-33365-00
BINOCRIT 8000 IU/0.8ML	147-14-33366-00

המרכיב הפעיל הינו: Epoetin alfa

ההתוויה הרשומה לתכשירים בישראל הינה:

Binocrit is indicated for the treatment of symptomatic anemia associated with chronic renal failure (CRF):

- in adults and children aged 1 to 18 years on haemodialysis and adult patients on peritoneal dialysis (see section 4.4).
- in adults with renal insufficiency not yet undergoing dialysis for the treatment of severe anemia of renal origin accompanied by clinical symptoms in patients (see section 4.4).

Binocrit is indicated in adult patients 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 anemia at the start of chemotherapy) for the treatment of anaemia and reduction of transfusion requirements.

Binocrit is indicated in adults in a predonation programme to increase the yield of autologous blood. Treatment should only be given to patients with moderate anemia (haemoglobin (Hb) concentration range between 10-13 g/dl (6.2-8.1 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).

Binocrit is indicated for non-iron deficient adult 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 anemia (e.g. Hb concentration range between 10-13 g/dl or 6.2-8.1 mmol/l) who do not have an autologous pre-donation programme available and with an expected blood loss (900 to 1800 ml).

בהודעה זו מצויינים רק הסעיפים בהם בוצעו שינויים מהותיים בעלון לרופא ובעלון לצרכן. מלבד השינויים המפורטים מטה, קיימים בעלון עדכונים נוספים, כולל עדכון בעל הרישום. למידע נוסף, ניתן לעיין בעלון לצרכן המצורף להודעה זו.

העלון לצרכן נשלח לפרסום במאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות:

<https://israeldrugs.health.gov.il/#/byDrug>

כמו כן ניתן לקבל את העלון המודפס על ידי פניה לבעל הרישום – סנדוז פרמצבטיקה ישראל בע"מ

לעדכונכם בברכה,

מגר' דפנה סנדובסקי,

רוקחת ממונה,

סנדוז פרמצבטיקה ישראל בע"מ

השינויים בעלון לרופא:

...

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection in a pre-filled syringe (injection)

Clear colorless solution.

Binocrit is a biosimilar medicinal product that has been demonstrated to be similar in quality, safety and efficacy to the reference medicinal product Eprex. Please be aware of any differences in the indications between the biosimilar medicinal product and the reference medicinal product. The biosimilar is not to be switched with the reference medicinal product unless specifically stated otherwise. More detailed information regarding biosimilar medicinal products is available on the website of the Ministry of Health:

<https://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/MTI/Drugs/Registration/Pages/Biosimilars.aspx>

...

4.4 Special warnings and precautions for use

General

...

In all patients receiving Binocrit, blood pressure should be closely monitored and controlled as necessary. Binocrit should be used with caution in the presence of untreated, inadequately treated or poorly controllable hypertension. It may be necessary to add or increase antihypertensive treatment. If blood pressure cannot be controlled, Binocrit treatment should be discontinued.

Hypertensive crisis with encephalopathy and seizures, requiring the immediate attention of a physician and intensive medical care, have occurred also during epoetin alfa 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 (See section 4.8: "Undesirable effects").

Epoetin alfa should also be used with caution in patients with epilepsy, history of seizures, or medical condition associated with a predisposition to seizure activity such as CNS infections and brain metastases.

Epoetin alfa should be used with caution in patients with chronic liver failure. The safety of epoetin alfa has not been established with hepatic dysfunction.

An increased incidence of thrombotic vascular events (TVEs) has been observed in patients receiving ESAs (see section 4.8). These include venous and arterial thromboses and embolism (including some with fatal outcomes), 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.

The reported risk of these TVEs should be carefully weighed against the benefits to be derived from treatment with epoetin alfa particularly in patients with pre-existing risk factors for TVE, including obesity and prior history of TVEs (e.g. deep venous thrombosis, pulmonary embolism, and cerebral vascular accident).

In all patients, haemoglobin levels should be closely monitored due to a potential increased risk of thromboembolic events and fatal outcomes when patients are treated at haemoglobin levels above the concentration range for the indication of use.

There may be a moderate dose-dependent rise in the platelet count within the normal range during treatment with epoetin alfa. This regresses during the course of continued therapy. In addition, thrombocytæmia above the normal range has been reported. It is recommended that the platelet count is regularly monitored during the first 8 weeks of therapy.

All other causes of anaemia (iron, folate or vitamin B₁₂ 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 epoetin alfa, 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. In order to ensure optimum response to epoetin alfa, adequate iron stores should be assured and iron supplementation should be administered if necessary (see section 4.2). For the selection of the best treatment option according to the patient's needs, current treatment guidelines on iron supplementation in combination with dose instructions approved and outlined in the SmPC of the iron medication should be followed:

- For chronic renal failure patients, iron supplementation is recommended if serum ferritin levels are below 100 ng/mL.
- For cancer patients, iron supplementation is recommended if transferrin saturation is below 20%.

- For patients in an autologous predonation programme, iron supplementation should be administered several weeks prior to initiating the autologous predeposit in order to achieve high iron stores prior to starting epoetin alfa therapy, and throughout the course of epoetin alfa therapy.
- For patients scheduled for major elective orthopaedic surgery, iron supplementation should be administered throughout the course of epoetin alfa therapy. If possible, iron supplementation should be initiated prior to starting epoetin alfa therapy to achieve adequate iron stores.

Very rarely, development of or exacerbation of porphyria has been observed in epoetin alfa-treated patients. Epoetin alfa 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. More severe cases have been observed with long-acting epoetins.

More severe cases have been observed with long-acting epoetins. At the time of prescription patients should be advised of the signs and symptoms and monitored closely for skin reactions. If signs and symptoms suggestive of these reactions appear, Binocrit should be withdrawn immediately and an alternative treatment considered.

If the patient has developed a severe cutaneous skin reaction such as SJS or TEN due to the use of Binocrit, treatment with Binocrit must not be restarted in this patient at any time.

An increased incidence of thrombotic vascular events (TVEs) has been observed in patients receiving ESAs (see section 4.8: "Undesirable effects"). These include venous and arterial thromboses and embolism (including some with fatal outcomes), 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.

The reported risk of these TVEs should be carefully weighed against the benefits to be derived from treatment with epoetin alfa particularly in patients with pre-existing risk factors for TVE, including obesity and prior history of TVEs (e.g., deep venous thrombosis, pulmonary embolism, and cerebral vascular accident).

In all patients, haemoglobin levels should be closely monitored due to a potential increased risk of thromboembolic events and fatal outcomes when patients are treated at haemoglobin levels above the concentration range for the indication of use.

There may be a moderate dose dependent rise in the platelet count within the normal range during treatment with epoetin alfa. This regresses during the course of continued therapy. In addition, thrombocythaemia above the normal range has been reported. It is recommended that the platelet count is regularly monitored during the first 8 weeks of therapy.

All other causes of anemia (iron, folate or Vitamin B₁₂ deficiency, aluminum intoxication, infection or inflammation, blood loss, haemolysis and bone marrow fibrosis of any origin) should be evaluated and treated prior to initiating therapy with epoetin alfa, 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. In order to ensure optimum response to epoetin alfa, adequate iron stores should be assured and iron supplementation should be administered if necessary (see section 4.2: "Posology and method of administration").

For chronic renal failure patients, iron supplementation (elemental iron 200 to 300 mg/day orally for adults and 100 to 200 mg/day orally for paediatrics) is recommended if serum ferritin levels are below 100 ng/ml.

~~For cancer patients, iron supplementation (elemental iron 200 to 300 mg/day orally) is recommended if transferrin saturation is below 20%.~~

~~For patients in an autologous predonation programme, iron supplementation (elemental iron 200 mg/day orally) should be administered several weeks prior to initiating the autologous predeposit in order to achieve high iron stores prior to starting epoetin alfa therapy, and throughout the course of epoetin alfa therapy.~~

~~For patients scheduled for major elective orthopaedic surgery, iron supplementation (elemental iron 200 mg/day orally) should be administered throughout the course of epoetin alfa therapy. If possible, iron supplementation should be initiated prior to starting epoetin alfa therapy to achieve adequate iron stores.~~

Very rarely, development of or exacerbation of porphyria has been observed in epoetin alfa-treated patients. Epoetin alfa should be used with caution in patients with porphyria.

4.8 Undesirable effects

...

Description of selected adverse reactions

Hypersensitivity reactions, including cases of rash (including urticaria), anaphylactic reactions, and angioneurotic oedema have been reported (see section 4.4: "Special warnings and precautions for use").

SCARs including SJS and TEN, which can be life-threatening or fatal, have been reported in association with epoetin treatment (see section 4.4).

Hypertensive crisis with encephalopathy and seizures, requiring the immediate attention of a physician and intensive medical care, have occurred also during epoetin alfa 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 (see section 4.4: "Special warnings and precautions for use").

Antibody-mediated pure red cell aplasia has been very rarely reported in <1/10,000 cases per patient year after months to years of treatment with epoetin alfa (see section 4.4: "Special warnings and precautions for use"). More cases have been reported with subcutaneous (SC) route of administration, compared with the IV route.

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 (see section 4.4).

7. MANUFACTURER:

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl
Austria

7. 8. MARKETING AUTHORIZATION HOLDER LICENSE HOLDER AND IMPORTER'S NAME AND ADDRESS

Novartis Israel Ltd., P.O.Box 7126, Tel Aviv

Sandoz Pharmaceuticals Israel Ltd.
 P.O.Box 9015, 6109001, Tel Aviv, Israel

סנדוז פרמצבטיקה ישראל בע"מ
 ת.ד. 9015, תל אביב, 6109001, ישראל

Sandoz Pharmaceuticals Israel, Ltd., P.O.Box 9015, Tel Aviv

השינויים בעלון לצרכן:

...

לתשומת ליבך, חשוב שתוודא שאתה תמיד מקבל את אותה התרופה שרשם לך רופא מומחה מטפל בכל פעם שאתה מקבל את התרופה בבית המרקחת. אם התרופה שקיבלת נראית שונה מזו שאתה מקבל בדרך כלל או שהנחיות השימוש השתנו, אנא פנה מיד לרוקח לוודא שקיבלת את התרופה הנכונה. כל החלפה או שינוי מינון של תרופה המכילה אפואטין אלפא (החומר הפעיל בתרופה) חייבים להתבצע על-ידי הרופא המומחה המטפל. אנא בדוק את שמו המסחרי של התכשיר שרשם הרופא המומחה במרשם מול התרופה שקיבלת מהרוקח וודא שהם זהים.

• **בינוקריט הינו תכשיר ביו-סימילאר. למידע נוסף על תכשירי ביו-סימילאר יש לפנות לאתר משרד הבריאות <https://www.health.gov.il/UnitsOffice/HD/MTI/Drugs/Registration/Pages/Biosimilars.aspx>**

...

2. לפני שימוש בתרופה:

אין להשתמש בתרופה אם:

- **הינך אנה** רגיש (אלרגי) לאפואטין אלפא או לאחד ממרכיבי התרופה הבלתי פעילים המופיעים בסעיף 6.
 - **פיתחת אובחנת עם** Pure Red Cell Aplasia (PRCA) **(מח העצם לא יכול לייצר מספיק תאי דם אדומים הפחתה או הפסקה בייצור תאי דם אדומים)** - לאחר טיפול קודם באריתרופואטין מכל סוג שהוא. בכל תכשיר המעורר יצירת תאי דם כלשהו (כולל בינוקריט).

- יש לך לחץ דם גבוה שאינו מאוזן כראוי בטיפול תרופתי.
 אין להשתמש בבינוקריט לעידוד יצירת תאי דם אדומים (כך שניתן יהיה לקחת ממך יותר דם) אם אינך יכול לקבל עירוים של הדם שלך בזמן או לאחר ניתוח.

- אתה מתוכנן לעבור ניתוח אלקטיבי אורתופדי (מג'ורי) (למשל בירך או בברך) ואתה סובל ממחלת לב חמורה, אתה סובל ממחלה חמורה בעורקים ובוורידים, אם לאחרונה היה לך התקף לב או שבץ, אם אתה לא יכול לקחת תרופות לדילול הדם.

ייתכן ובינוקריט אינו מתאים לך. עליך לדון עם הרופא. במהלך הטיפול בבינוקריט, מטופלים מסויימים זקוקים לתרופות להורדת הסיכון לקרישי דם. אם אינך יכול ליטול תרופות למניעת קרישי דם, אל תשתמש בבינוקריט.

~~אתה לפני ניתוח אך אינך יכול לקבל טיפול נאות למניעת היווצרות קרישי דם.
 אתה מתוכנן לעבור ניתוח אורתופדי (למשל בירך או בברך) ואתה סובל ממחלת לב חמורה, אתה סובל ממחלה חמורה בעורקים ובוורידים, אם לאחרונה היה לך התקף לב או שבץ, אם אתה לא יכול לקחת תרופות לדילול הדם.
 אין להשתמש בבינוקריט לעידוד יצירת תאי דם אדומים (כך שניתן יהיה לקחת ממך יותר דם) אם אינך יכול לקבל עירוים עם הדם שלך בזמן או לאחר ניתוח.~~

...

לפני הטיפול בבינוקריט ספר לרופא אם אתה סובל מ:

- יתר לחץ דם
- התקפים אפילפטיים או פרכוסים
- מחלת כבד
- אנמיה מגורמים אחרים
- פורפיריה (מחלת דם נדירה)

אם הינך חולה סרטן - שים לב שתרופות המעודדות ייצור תאי דם אדומים (כמו בינוקריט) עלולות לפעול כפקטור גדילה ולכן עלולות להשפיע על התקדמות מחלת הסרטן שלך.

ייתכן שיהיה עדיף שתקבל עירוי דם לפי מצבך האינדיבידואלי.

אם הינך חולה בהפטיטיס C ואתה מטופל באינטרפרון וריבוירין, עליך לדון בכך עם רופאך מכיוון ששילוב של

אפואטין אלפא עם אינטרפרון וריבוירין גרם במקרים נדירים לאובדן השפעה והתפתחות אנמיה קשה כתוצאה

מדיכוי מרכז יצירת תאי הדם האדומים בלשד העצם – Pure Red Cell Aplasia – PRCA. בינוקריט אינו מיועד לטיפול באנמיה הקשורה להפטיטיס C.

• אם אתה סובל מאי ספיקת כליותה כרונית, ובמיוחד אם אתה לא מגיב טוב לטיפול בבינוקריט, רופאך יבדוק את מינון הבינוקריט שלך מכיוון שהעלאה חוזרת של המינון אם אינך מגיב לטיפול עלולה להעלות את הסיכון לבעיות בלב או בכלי הדם ועלולה להעלות את הסיכון להתקף לב, שבץ ומוות.

• אם הינך חולה סרטן - שים לב שתרופות המעודדות ייצור תאי דם אדומים (כמו בינוקריט) עלולות לפעול כפקטור גדילה ולכן עלולות להשפיע על התקדמות מחלת הסרטן שלך. ייתכן שיהיה עדיף שתקבל עירוי דם לפי מצבך האינדיבידואלי.

...

אם הינך חולה בדלקת כבד נגיפית מסוג C (הפטיטיס C) ואתה מטופל באינטרפרון וריבוירין

עליך לדון בנושא עם הרופא מכיוון ששילוב של אפואטין אלפא עם אינטרפרון וריבוירין הוביל במקרים נדירים לאובדן ההשפעה והתפתחות מצב של אנמיה קשה ופתאומית כתוצאה מדיכוי מרכז יצירת תאי הדם האדומים בלשד העצם (Pure Red Cell Aplasia – PRCA). בינוקריט אינו מיועד לטיפול באנמיה הקשורה בדלקת כבד נגיפית מסוג C.

ציקלוספורין – תרופה הניתנת למניעת דחיית שתל (למשל לאחר השתלת כליה), הרופא עשוי להורות על בדיקות דם לניטור רמת הציקלוספורין בזמן הטיפול עם בינוקריט.

תוספי ברזל ותרשירים אחרים המעודדים ייצור כדוריות דם אדומות עשויים להעלות את היעילות של בינוקריט. היוועץ עם הרופא והוא יחליט אם עליך ליטול אותם.

במידה והינך מגיע לטיפול/התייעצות בבית חולים או במרפאה כלשהי או לרופא המשפחה – יידע את הצוות הרפואי שהינך מטופל בבינוקריט כיוון שבינוקריט עשוי להשפיע על טיפולים אחרים או על תוצאות בדיקות מעבדה.

אינטרפרון יחד עם ריבוירין, ציקלוספורין, תוספי ברזל וממריצי כדוריות דם.

היריון, הנקה ופוריות

מאד חשוב להיוועץ ברופא אם הינך בהיריון, חושבת שאת בהיריון, או מתכננת היריון, או אם את מיניקה. לא קיים מידע על השפעת בינוקריט על פוריות.

...

5. איך לאחסן את התרופה?

...

אין להשליך תרופות לביוב או לפח אשפה ביתי. שאל את הרוקח איך להשליך תרופות שאינן בשימוש עוד. אמצעים אלו יסייעו להגן על הסביבה.

...

6. מידע נוסף

...

כיצד נראית התרופה ומה תוכן האריזה - בינוקריט הינו תמיסה צלולה, חסרת צבע במזרק מוכן מראש. המזרקים ארוזים במגשית עטופים בבליסטר.

בעל הרישום והיבואן וכתובתו: סנדוז פרמצבטיקה ישראל בע"מ, ת.ד. 9015, תל אביב נוברטיס ישראל בע"מ, ת.ד. 7126, תל אביב.

שם היצרן וכתובתו: סנדוז בע"מ, קונדל, אוסטריה.

SANDOZ

הוראות הזרקה עצמית (מיועד אך ורק לחולים עם אנמיה סימפטומטית הנגרמת עקב מחלת כליות, לחולים מבוגרים שעוברים טיפולי כימותרפיה, או לחולים מבוגרים עם אנמיה בדרגה בינונית שנקבע להם ניתוח אורתופדי מג'ורי)

...

אזהרה: אל תשתמש אם המזרק נפל על משטח קשה, או נפל לאחר הסרת כיסוי המחט. אל תשתמש במזרק בינוקריט ממולא מראש אם הוא שבור או מקולקל. החזר לבית המרקחת את המזרק יחד עם האריזה שבתוכה הוא הגיע.

...