

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NeoRecormon Multidose 50 000 IU лиофилизат и разтворител за инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 50 000 международни единици (IU), съответстващи на 415 микрограма епоетин бета (*epoetin beta*)* (рекомбинантен човешки еритропоетин).

Една ампула съдържа 10 ml разтворител (вода за инжекции с бензилов алкохол и бензалкониев хлорид като консерванти).

Един ml от приготвения разтвор съдържа 5 000 IU епоетин бета.

*произведен в овариални клетки на китайски хамстер посредством рекомбинантна ДНК технология.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Фенилаланин (до 5,0 mg/флакон)

Натрий (по-малко от 1 mmol за доза)

Бензилов алкохол (до 40 mg за ампула разтворител за многодозова опаковка)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Ллиофилизат и разтворител за инжекционен разтвор.

Бял ллиофилизат и бистър, безцветен разтворител.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

NeoRecormon е показан за:

- Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при възрастни и деца.
- Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които получават химиотерапия.
- Повишаване на добива на автоложна кръв от пациенти в програма за автохемотрансфузия.

Употребата му при това показание трябва да бъде съобразена със съобщенията за повишен риск от тромбоемболични събития. Лечението трябва да се прилага само при пациенти с умерена анемия (Hb 10 - 13 g/dl [6,21 mmol/l – 8,07 mmol/l], без недостиг на желязо), ако не са възможни кръвоконсервиращи процедури или те са недостатъчни при планирана голяма операция, изискваща голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жените или 5 или повече единици за мъжете). Вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с NeoRecormon трябва да се започне от лекар с опит в лечението на споменатите по-горе показания. Тъй като в отделни случаи са наблюдавани анафилактични реакции, препоръчва се първата доза да се приложи под лекарско наблюдение.

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни и деца с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. NeoRecormon трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се увеличи хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не са на хемодиализа, за да се избегне пункцирането на периферни вени. При интравенозно приложение разтворът трябва да се инжектира в продължение на приблизително 2 минути, напр. при пациенти на хемодиализа през артерио-венозната фистула в края на диализата.

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Указания за съответно коригиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно коригиране на дозата според указанията. Ако скоростта на повишение на хемоглобина е по-голяма от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се повиши и приближава 12 g/dl (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25%. Ако нивото на хемоглобина продължи да се повишава, лечението трябва да се преустанови докато нивото започне да се понижава, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително 25% от предишната прилагана доза.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена ефективна доза на NeoRecormon за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията, като се поддържа концентрация на хемоглобина по-ниска или равна на 12 g/dl (7,45 mmol/l).

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на NeoRecormon при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. При пациенти, при които хемоглобинът се повлиява слабо от NeoRecormon, трябва да се помисли за алтернативно обяснение на слабия отговор (вж. точки 4.4 и 5.1).

При наличие на хипертония или сърдечносъдово, мозъчно-съдово или периферно съдово заболяване, седмичното увеличение на Hb и таргетния Hb трябва да се определят индивидуално, като се има предвид клиничната картина.

Лечението с NeoRecormon се разделя на два етапа.

1. Коригираща фаза

- Подкожно приложение

Началната доза е 3 x 20 IU/kg телесно тегло на седмица. Дозировката може да се увеличава през 4 седмици с 3 x 20 IU/kg и седмично, ако увеличението на Hb не е адекватно (< 0,25 g/dl на седмица).

Седмичната доза може също да се раздели на дневни дози.

- Интравенозно приложение

Началната доза е 3 x 40 IU/kg телесно тегло на седмица. Дозата може да бъде увеличена след 4 седмици до 80 IU/kg три пъти седмично - и ако се налага по-нататъшно увеличение, то трябва да става с 20 IU/kg, три пъти седмично, през месец.

И при двата начина на приложение максималната доза не трябва да надвишава 720 IU/kg на седмица.

2. Поддържаща фаза

За да се поддържа Hb между 10 и 12 g/dl, дозата първоначално се намалява на половина от прилаганото преди това количество. След това дозата се приспособява на интервали от една или две седмици индивидуално за пациента (поддържаща доза).

В случай на подкожно приложение седмичната доза може да се даде с една инжекция седмично или да се раздели на три до седем пъти седмично. Пациентите, които са стабилни при схема на прилагане веднъж седмично, може да преминат към приложение веднъж на две седмици. В този случай може да се наложи повишение на дозата.

Резултатите от клиничните изпитвания при деца са показали, че средно, колкото по-млад е пациентът, толкова по-висока доза NeoRescormon е необходима. Въпреки това препоръчителната схема на приложение трябва да се спазва, тъй като индивидуалният отговор не може да се предвиди.

Лечението с NeoRescormon обикновено е продължително. То обаче може да се прекъсне, ако е необходимо, по всяко време. Данните от схемата на приложение веднъж седмично се основава на клинични изпитвания с продължителност на лечението от 24 седмици.

Лечение на симптоматична анемия, индуцирана от химиотерапия при пациенти с рак
NeoRescormon трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (напр. при концентрация на хемоглобин ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последиците от анемията може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент.

Седмичната доза може да се даде като една инжекция или да се раздели на 3 до 7 дози седмично.

Препоръчителната начална доза е 30 000 IU седмично (съответстваща на приблизително 450 IU/kg телесно тегло седмично, изчислено въз основа на пациент със средно тегло).

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Указания за съответно коригиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

Ако след 4-седмично лечение стойността на хемоглобина се повиши с поне 1 g/dl (0,62 mmol/l), използваната доза трябва да продължи да се прилага. Ако стойността на хемоглобина не се повиши с поне 1 g/dl (0,62 mmol/l), трябва да се помисли за удвояване на седмичната доза. Ако след 8-седмично лечение стойността на хемоглобина не се повиши с поне 1 g/dl (0,62 mmol/l), малко е вероятно да се получи отговор и лечението трябва да се преустанови. Лечението трябва да продължи до 4 седмици след края на химиотерапията.

Максималната доза не трябва да надхвърля 60 000 IU седмично.

След достигане на терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да се поддържа хемоглобина на това ниво. Трябва да се има предвид подходящо титриране на дозата.

Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50 %. Лечението с NeoRescormon трябва временно да се преустанови, ако нивата на хемоглобина надхвърлят 13 g/dl (8,1 mmol/l). Терапията трябва да се поднови с доза приблизително 25 % по-ниска от предишната след спадане на нивата на хемоглобина до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-ниски.

Ако повишението на хемоглобина надхвърля 2 g/dl (1,3 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза на NeoRescormon за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Лечение за увеличаване количеството на автоложната кръв

Приготвеният разтвор се прилага интравенозно за приблизително 2 минути или подкожно.

NeoRescormon се прилага два пъти седмично в продължение на 4 седмици. В случаите, когато хематокритът на пациента позволява вземане на кръв, т.е. хематокритът е ≥ 33 %, NeoRescormon се прилага в края на вземането на кръв.

През целия период на лечение не трябва да се надхвърля хематокрит от 48 %.

Дозата трябва да се определя от хирургическия екип индивидуално за всеки пациент като функция от необходимото количество кръв, което трябва да се вземе предварително, и ендогенния резерв на червени кръвни клетки:

1. Необходимо количество кръв, което трябва да се вземе предварително, зависи от очакваните кръвни загуби, евентуалното използване на кръвоконсервиращи процедури и физикалното състояние на пациента.
Това количество трябва да бъде количеството, което се очаква, че ще бъде достатъчно, за да се избегне преливането на хомоложна кръв.
Необходимото количество на предварително взетата кръв се изразява в единици, като една единица в номограмата е еквивалентна на 180 ml червени кръвни клетки.
2. Способността да се даде кръв зависи предимно от кръвния обем на пациента и от изходния хематокрит. Двата показателя определят ендогенния резерв на червени кръвни клетки, който може да се изчисли по следната формула:

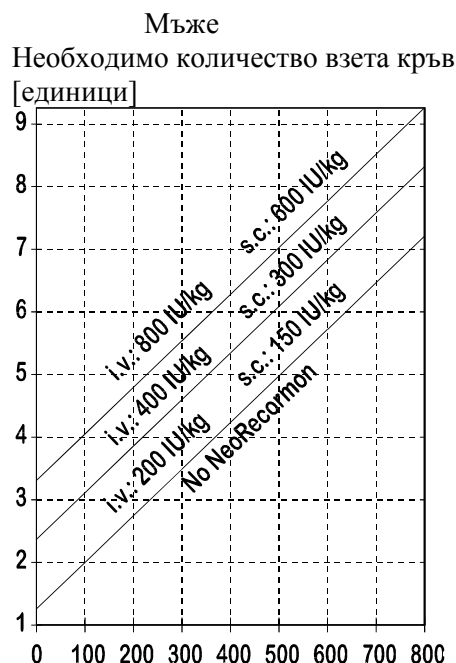
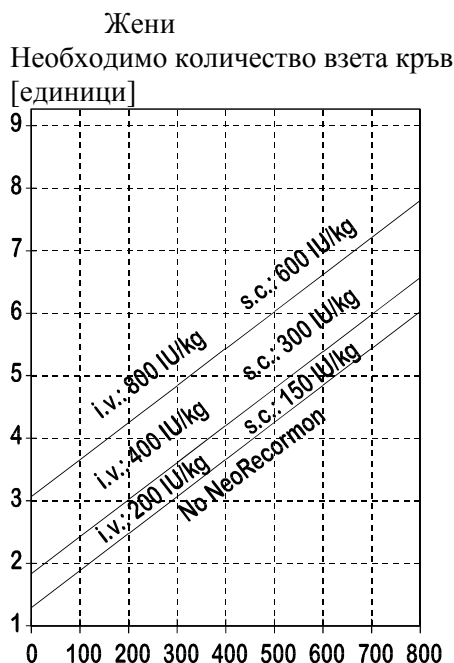
Ендогенен резерв на червени кръвни клетки = $\text{кръвен обем [ml]} \times (\text{хематокрит} - 33) \div 100$

Жени: $\text{кръвен обем [ml]} = 41 \text{ [ml/kg]} \times \text{телесно тегло [kg]} + 1\,200 \text{ [ml]}$

Мъже: $\text{кръвен обем [ml]} = 44 \text{ [ml/kg]} \times \text{телесно тегло [kg]} + 1\,600 \text{ [ml]}$

(телесно тегло ≥ 45 kg)

Показанията за лечение с NeoRecormon и единичната доза трябва да се определят от необходимото количество предварително взета кръв и ендогенния резерв на червени кръвни клетки според следните графики:



Ендогенен резерв на червени кръвни клетки [ml]

Ендогенен резерв на червени кръвни клетки [ml]

Така определената единична доза се прилага два пъти седмично в продължение на 4 седмици. Максималната доза не трябва да надхвърля 1 600 IU/kg телесно тегло за седмица при интравенозно приложение и 1 200 IU/kg телесно тегло за седмица при подкожно приложение.

Начин на приложение

Този многодозов продукт може да се използва при няколко пациенти. За да се избегне рискът от кръстосана инфекция, прилагайте винаги асептична техника и при всяко приложение използвайте стерилни спринцовки и игли за еднократна употреба. Само един флакон NeoRecormon Multidose трябва да се използва (т.е. да е разтворен) по всяко време.

Разтвореният продукт е безцветен, бистър до слабо опалесциращ разтвор.

За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Лошо контролирана хипертония.

При показанието „повишаване на добива на автоложна кръв”: миокарден инфаркт или инсулт, прекарани един месец преди лечението, нестабилна стенокардия, повишен риск от тромбоза на дълбоките вени, като анамнеза за венозна тромбоемболична болест.

NeoRecormon Multidose съдържа бензилов алкохол като консервант и поради това не трябва да се прилага при кърмачета и малки деца до тригодишна възраст.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

NeoRecormon трябва да се прилага внимателно при наличие на рефрактерна анемия с излишък на бласти в трансформация, при епилепсия, тромбоцитоза и хронична чернодробна недостатъчност. Трябва да се изключи недостиг на фолиева киселина и витамин B₁₂, тъй като това намалява ефективността на NeoRecormon.

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на NeoRecormon при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, тъй като е възможно високите кумулативни дози епоетин да са свързани с повишен риск от смъртност, сериозни сърдечносъдови и мозъчносъдови събития. При пациенти със слабо повлияване на хемоглобина от епоетини, трябва да се помисли за алтернативно обяснение на слабия отговор (вж. точки 4.2 и 5.1).

За да се осигури ефективна еритропоеза, трябва да се оценява съдържанието на желязо при всички пациенти преди и по време на лечението, като може да се наложи допълнително лечение с желязо, проведено в съответствие с терапевтичните указания.

Силно изразеното претоварване с алуминий, дължащо се на лечението на бъбречната недостатъчност, може да компрометира ефективността на NeoRecormon.

Показанието на NeoRecormon за лечение на пациенти с нефросклероза, които още не са поставени на диализа, трябва да се определи индивидуално, тъй като не може със сигурност да се изключи възможност за ускоряване на прогресирането на бъбречната недостатъчност.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК)

При лечение с еритропоетини, включително NeoRecormon, се съобщава за ЧАЧКК, причинена от неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела. Доказана е кръстосана реактивност на тези антитела към всички еритропоетинови протеини и пациенти със съмнение или с потвърдено наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин не трябва да преминават към лечение с NeoRecormon (вж. точка 4.8).

ЧАЧКК при пациенти с хепатит С

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити, се налага незабавно прекратяване на лечението с епоетин и изследване за антиеритропоетинови антитела. Има съобщени случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при едновременно прилагане на епоетин. Епоетините не са одобрени за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

Проследяване на артериалното налягане

Може да се наблюдава повишено артериално налягане или влошаване на налична хипертония, особено в случаи на бързо повишение на хематокрита. Това повишение на артериалното налягане може да се лекува с лекарствени продукти. Ако повишението на артериалното налягане не може да се лекува медикаментозно, се препоръчва временно прекъсване на лечението с NeoRecormon. Особено в началото на терапията, се препоръчва редовно проследяване на артериалното налягане, включително и между сеансите на диализата. Може да се появи хипертонична криза с енцефалопатия-подобни симптоми, които налагат незабавен преглед от лекар и интензивни медицински грижи. Особено внимание трябва да се обръща на внезапна пробощаща мигреноподобна болка в главата като възможен предупредителен признак.

Хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност по време на лечение с NeoRecormon може да има умерено доза-зависимо повишение на броя на тромбоцитите в референтните граници, особено след интравенозно приложение. То намалява при продължаване на терапията. Препоръчва се броят на тромбоцитите да се проследява редовно през първите 8 седмици на лечението.

Концентрация на хемоглобина

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност не трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, надхвърляща горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. По време на клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития или мозъчно-съдови събития, включително инсулт, когато средства, стимулиращи еритропоезата (CCE), са прилагани при таргетни нива на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не са показали значителна полза, която да се дължи на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

Ефекти върху туморния растеж

Епоетините представляват растежни фактори, които стимулират предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетините рецептори може да са експресирани върху повърхността на различни туморни клетки. Като при всички растежни фактори, съществува загриженост, че епоетините може да стимулират растежа на тумори. При няколко контролирани клинични изпитвания не е доказано, че епоетините подобряват общата преживяемост или намаляват риска от прогресиране на тумора при пациенти с анемия, свързана с рак.

При контролирани клинични изпитвания с употребата на NeoRecormon и други средства, стимулиращи еритропоезата (CCE) е доказано:

- скъсяване на времето до прогресиране при пациенти с напреднал рак на главата и шията, получаващи лъчелечение, когато се прилагат до таргетно ниво на хемоглобина над 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- намаление на общата преживяемост и повишаване на смъртността, отдавана на прогресиране на заболяването на 4 месеца, при пациенти с метастазирал рак на гърдата, получаващи химиотерапия, когато се прилагат до таргетно ниво на хемоглобина от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишен риск от смърт, когато се прилагат до таргетно ниво на хемоглобина от 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване, които не получават нито химиотерапия, нито лъчелечение. CCE не са показани за употреба при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при определени клинични обстоятелства контролирането на анемията при пациенти с рак чрез преливане на кръв трябва да се предпочита като начин на лечение. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да се основава на оценка на съотношението полза-риск с участието на всеки отделен пациент, като трябва да се вземе предвид конкретния клиничен контекст. Факторите, които трябва да се вземат под внимание при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий; степента на анемия; очакваната преживяемост; условията, при които е лекуван пациентът и неговите предпочитания (вж. точка 5.1).

Може да се наблюдава повишение на артериалното налягане, което трябва да се лекува медикаментозно. Поради това се препоръчва мониториране на артериалното налягане, особено в началната фаза на лечението при пациенти с рак.

Броят на тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват през определен период от време при пациенти с ракови заболявания.

При пациенти в *програма за автохемотрансфузия* може да има повишение на броя на тромбоцитите, предимно в референтните граници. Поради това се препоръчва при тези пациенти броят на тромбоцитите да се определя най-малко веднъж седмично. При повишение на тромбоцитите с повече от $150 \times 10^9/l$ или ако тромбоцитите се повишат над референтните граници, лечението с NeoRecormon трябва да се преустанови.

При пациенти с *хронична бъбречна недостатъчност* в хода на лечението с NeoRecormon често се налага повишение на дозата на хепарина по време на хемодиализа, поради повишения

хематокрит. Възможно е запушване на диализната система, ако хепаринизацията не е оптимална.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, изложени на риск от тромбоза на шънта трябва да се обмисли възможността за ранна ревизия на шънта и профилактика на тромбозата чрез приемане на ацетилсалицилова киселина например.

Нивата на серумния калий и фосфат трябва да се проследяват внимателно по време на лечение с NeoRecormon. Има съобщения за увеличение на калия при някои уремични пациенти, получаващи NeoRecormon, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка. Ако се установи повишено или повишаващо се ниво на калия, трябва да се обмисли преустановяване на приложението на NeoRecormon до коригиране на нивото.

При употребата на NeoRecormon в програмата за автохемотрансфузия трябва да се имат предвид официалните указания за принципите при вземане на кръв, по-специално:

- само пациенти с хематокрит $\geq 33\%$ (хемоглобин ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l]) трябва да дават кръв;
- трябва да се обърне специално внимание на пациенти с тегло под 50 kg;
- единичният обем взета кръв не трябва да надхвърля приблизително 12 % от изчисления кръвен обем на пациента.

Лечението трябва да се запази за пациенти, за които се счита, че е особено важно да се избегне преливането на хомоложна кръв, като се има предвид преценката риск/полза при преливане на хомоложна кръв.

Злоупотреба

Злоупотребата от здрави лица може да доведе до прекомерно увеличение на хематокрита. Това може да бъде свързано с животозастрашаващи усложнения на сърдечносъдовата система.

Помощни вещества

NeoRecormon Multidose съдържа до 5,0 mg фенилаланин във всеки флакон като помощно вещество. Това трябва да се има предвид при пациенти с тежка форма на фенилкетонурия. NeoRecormon като приготвен разтвор съдържа бензилов алкохол, който може да причини токсични реакции и анафилактични реакции при кърмачета и малки деца до тригодишна възраст.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

Проследяемост на NeoRecormon

За да се подобри проследяемостта на средствата, стимулиращи еритропоезата (CCE), търговското име на прилаганото CCE трябва ясно да се впише (или обяви) в картоната на пациента.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клиничните резултати, получени досега, не показват никакво взаимодействие на NeoRecormon с други лекарствени продукти.

Опитите с животни са показали, че епоетин бета не повишава миелотоксичността на цитостатиците като етопозид, цисплатин, циклофосфамид и флуороурацил.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Бременност

За епоетин бета липсват клинични данни за експозиция по време на бременност. Необходимо е повишено внимание, когато се предписва на бременни жени.

Кърмене

Не е известно дали епоетин бета се екскретира в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с епоетин бета, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с епоетин бета за жената.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

NeoRecormon не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Въз основа на резултати от клинични изпитвания, включващи 1 725 пациенти, се очаква приблизително 8 % от пациентите, лекувани с NeoRecormon, да получат нежелани реакции.

Анемични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Най-честата нежелана лекарствена реакция по време на лечение с NeoRecormon е повишаване на артериалното налягане или влошаване на налична хипертония, особено при бързо покачване на хематокрита (вж. точка 4.4). Може да възникнат хипертонични кризи с енцефалопатия-подобни симптоми (напр. главоболие и объркано състояние, сензомоторни нарушения – като нарушения на речта или нарушение на походката – до тонично-клонични гърчове), включително и при пациенти с иначе нормално или ниско артериално налягане (вж. точка 4.4).

Може да възникне шънтова тромбоза, особено при пациенти със склонност към хипотония или с усложнения на артерио-венозната фистула (напр. стенози, аневризми), вж. точка 4.4. В повечето случаи, се наблюдава понижаване на стойностите на серумния феритин едновременно с увеличение на хематокрита (вж. точка 4.4). Освен това, в изолирани случаи е наблюдавано преходно повишение на нивата на серумния калий и фосфат (вж. точка 4.4).

В отделни случаи се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетин антитела, свързана с лечението с NeoRecormon. В случай, че се диагностицира анти-еритропоетин антитяло медирана ЧАЧК, терапията с NeoRecormon трябва да се преустанови и пациентите трябва да преминат към лечение с друг еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 1 по-долу.

Пациенти с онкологични заболявания

Главоболие, свързано с лечението с епоетин бета, и хипертония, която може да се лекува медикаментозно, са чести нежелани реакции (вж. точка 4.4).

При някои пациенти се наблюдава понижаване на стойностите на серумното желязо (вж. точка 4.4).

Клиничните изпитвания са показали по-висока честота на тромбоемболични събития при пациенти с рак, лекувани с NeoRecormon, в сравнение с нелекувани контроли или плацебо. При пациенти, лекувани с NeoRecormon, тази честота е 7 % в сравнение с 4 % при контролите. Това не е свързано с повишение на смъртността от тромбоемболични събития в сравнение с контролите.

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 2 по-долу.

Пациенти в програма за автохемотрансфузия на автоложна кръв

Съобщава се, че пациентите в програма за автохемотрансфузия на автоложна кръв показват малко по-висока честота на тромбоемболични събития. Не е установена обаче причинно-следствена връзка с лечението с NeoRecormon.

По време на плацебо-контролирани клинични изпитвания временният недостиг на желязо е бил по-изразен при пациентите, лекувани с NeoRecormon, отколкото при контролите (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 3 по-долу.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени според системо-органен клас по MedDRA и категория по честота.

Категориите по честота са определени с помощта на следната конвенция:

много чести ($>1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$); много редки ($<1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции, свързани с лечението с NeoRecormon в контролирани клинични изпитвания при пациенти с ХБН

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Съдови нарушения	Хипертония	Чести
	Хипертонична криза	Нечести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Шънтова тромбоза	Редки
	Тромбоцитоза	Много редки

Таблица 2: Нежелани реакции, свързани с лечението с NeoRecormon в контролирани клинични изпитвания при пациенти с онкологични заболявания

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Съдови нарушения	Хипертония	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоемболично събитие	Чести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести

Таблица 3: Нежелани реакции, свързани с лечението с NeoRecormon в контролирани клинични изпитвания при пациенти в програма за автохемотрансфузия на автоложна кръв

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести

Описание на избрани нежелани реакции

Рядко може да се появят кожни реакции, свързани с лечението с епоетин бета, като обрив, сърбеж, уртикария или реакции на мястото на инжектиране. В много редки случаи са докладвани анафилактични реакции, свързани с лечението с епоетин бета. При контролирани клинични изпитвания обаче не е намерена повишена честота на реакциите на свръхчувствителност.

В много редки случаи, особено в началото на лечението, се съобщава за грипоподобни симптоми, свързани с лечението с епоетин бета, като втрисане, студени тръпки, главоболие, болки в крайниците, неразположение и/или болка в костите. Тези реакции са били слаби или умерени и са отзвучали след няколко часа или дни.

В едно контролирано клинично изпитване с епоетин алфа или дарбепоедин алфа, честотата на инсулт се съобщава като честа.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Терапевтичната граница на NeoRecormon е много широка. Дори и при много високи серумни нива, не са наблюдавани симптоми на отравяне.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антианемично средство; АТС код: B03XA01

Механизъм на действие

Еритропоетин е гликопротеин, който стимулира образуването на еритроцити от прекурсори на стволовите клетки. Той действа като фактор, стимулиращ митозата, и като хормон на диференциацията.

Епоетин бета, активното вещество на NeoRecormon, е идентичен по аминокиселинен и въглехидратен състав с еритропоетина, който е изолиран от урината на пациенти с анемия.

Биологичната ефикасност на епоетин бета е доказана след интравенозно и подкожно приложение на различни животински модели *in vivo* (нормални и уремични плъхове, полицитемични мишки, кучета). След приложение на епоетин бета се повишават броят на еритроцитите, стойностите на хемоглобина и броят на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на ⁵⁹Fe.

Повишено инкорпориране на ³H-тимидин в еритроидни ядрени клетки от слезка е наблюдавано *in vitro* (култура от миши клетки от слезка) след инкубиране с епоетин бета.

Изследванията на клетъчни култури от клетки от човешки костен мозък показват, че епоетин бета стимулира еритропоезата специфично и не повлиява левкопоезата. Не е открито цитотоксично действие на епоетин бета върху костен мозък или човешки кожни клетки.

Сред приложение на единична доза епоетин бета не са наблюдавани ефекти върху поведението и локомоторната активност на мишки и върху циркулаторната и респираторната функция на кучета.

Клинична ефикасност и безопасност

В едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, които не са на диализа, с диабет тип 2 и нива на хемоглобина ≤ 11 g/dL, пациентите са получавали или лечение с дарбепоедин алфа до таргетни нива на хемоглобина 13 g/dL, или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не отговаря на основната цел да покаже намаление на риска от смъртност от всякакви причини, сърдечно-съдова заболяемост или терминална бъбречна недостатъчност (ТБН). Анализът на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следния коефициент на риска (95 % ДИ): смърт 1,05 (0,92 - 1,21), инсулт 1,92 (1,38, - 2,68), застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) 0,89 (0,74 - 1,08), миокарден инфаркт (МИ) 0,96 (0,75 - 1,23), хоспитализация по повод исхемия на миокарда 0,84 (0,55 - 1,27), ТБН 1,02 (0,87 - 1,18).

Извършени са сборни *post hoc* анализи на клинични проучвания със ССЕ при пациенти с ХБН (които са на диализа, не са на диализа, имат или нямат диабет). Наблюдавана е тенденция към повишен риск от обща смъртност, сърдечносъдови и мозъчносъдови събития, свързани с по-високи кумулативни дози ССЕ, независимо от наличието или отсъствието на диабет или диализа (вж. точки 4.2 и 4.4).

Еритропоедин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоединови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на редица туморни клетки.

В пет големи контролирани клинични изпитвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са били двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания и едно е било отворено клинично изпитване. При две от изпитванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобин в две от клиничните изпитвания е била >13 g/dl. При останалите три изпитвания тя е била 12-14 g/dl. В отвореното клинично изпитване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоедин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани изпитвания коефициентът на риск за общата преживяемост е вариал между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват устойчива необяснима статистически значимо повишена смъртност при пациентите с анемия, свързана с различни чести видове рак, които са получавали рекомбинантен човешки еритропоедин, в сравнение с контролите. Крайният резултатите за обща преживяемост в клиничните изпитвания не може да се обясни задоволително с разликата в честотата на тромбозата и свързаните усложнения между групата, лекувана с рекомбинантен човешки еритропоедин, и контролната група.

Мета-анализ, основан на данни при отделните пациенти, който включва данни от всички 12 контролирани клинични изпитвания, провеждани с NeoRecormon (n=2301) при пациенти с анемия, свързана с рак, показва обща точка за коефициент на риск за преживяемост, оценена на 1,13 в полза на контролите (95 % ДИ 0,87, 1,46). При пациенти с хемоглобин ≤ 10 g/dl (n=899) на изходно ниво общата точка за коефициент на риск за преживяемост е оценена на 0,98 (95 % ДИ 0,68 до 1,40). Повишен относителен риск за тромбоемболични събития е наблюдаван в общата популация (RR 1,62, 95 % ДИ: 1,13, 2,31).

Извършен е също и анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 пациенти с рак (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без терапия), участващи в 53 контролирани клинични изпитвания, които включват няколко епоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава оценка на коефициент на риска 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00; 1,12; 53 клинични изпитвания и 13 933 пациенти), а при пациентите с рак, получавали химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97; 1,11; 38 клинични изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също и значимо повишен относителен риск за тромбоемболични събития при пациентите с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоедин (вж. точка 4.4).

В много редки случаи е наблюдавана поява на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела със или без чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) по време на гHuEPo терапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните изследвания при здрави доброволци и уремични пациенти са показали, че времето на полуелиминиране на интравенозно приложен епоетин бета е между 4 и 12 часа и че обемът на разпределение съответства на един до два пъти плазмения обем. Аналогични резултати са намерени при опити върху уремични и нормални плъхове.

След подкожно приложение на епоетин бета на уремични пациенти протрахираната резорбция води до плато на серумната концентрация, като максималната концентрация се достига след средно 12 - 28 часа. Терминалният полуживот е по-дълъг след интравенозно приложение, средно 13 - 28 часа.

Бионаличността на епоетин бета след подкожно приложение е между 23 и 42 % в сравнение с интравенозното приложение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и репродуктивна токсичност.

Проучване за карциногенност с хомоложен еритропоетин при мишки не е показало признаци на пролиферативен или туморогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лиофилизат

Урея,
Натриев хлорид,
Полисорбат 20,
Натриев дихидроген фосфат,
Динатриев хидроген фосфат,
Калциев хлорид,
Глицин,
L-Левцин,
L-Изолевцин,
L-Треонин,
L-Глутаминова киселина,
L-Фенилаланин.

Разтворител

Бензилов алкохол,
Бензалкониев хлорид,
Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в т.6.6. (съдържание на приложената ампула с разтворител).

6.3 Срок на годност

3 години

Химичната и физичната стабилност по време на употреба на приготвения разтвор е доказана за един месец при 2°C - 8°C. От микробиологична гледна точка, след като веднъж се отвори, приготвеният разтвор може да се съхранява максимално един месец при температура 2°C - 8°C. Приложението при друга продължителност и условия на съхранение е на отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторната употреба пациентът може да извади неразтворения продукт от хладилника и да го съхранява на стайна температура (не по-висока от 25°C) еднократно за период от най-много 5 дни.

Престоят на приготвения разтвор извън хладилника трябва да се ограничи до времето, необходимо за приготвяне на инжекцията.

За условията на съхранение на разтворения лекарствен продукт вж. точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Лиофилизат: Флакон (стъкло тип I) със запушалка (тефлонизирана гума).

Разтворител: 10 ml ампула (стъкло тип I)

Опаковки с по 1 флакон, съдържащ 50 000 IU епоетин бета, 1 ампула, съдържаща 10 ml разтворител, 1 устройство за разтваряне и изтегляне, 1 игла (21G2, неръждаема стомана) и 1 спринцовка за еднократна употреба (полипропилен и полиетилен).

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

NeoRecormon Multidose се произвежда под формата на лиофилизат за инжекционен разтвор във флакони. Той се разтваря със съдържанието на приложената ампула с разтворител посредством устройство за разтваряне и изтегляне на разтвора, според указанията, дадени по-долу. Може да се инжектират само разтвори, които са бистри или леко опалесциращи, безцветни и практически без видими частици. Да не се използват стъклени материали за инжектиране, да се използват само пластмасови материали.

Това е многодозов продукт (за многократно приложение), от който може да се изтеглят различни еднократни дози в продължение на 1 месец след разтварянето му. За да се избегне риска от контаминация на съдържимото, трябва винаги да се работи асептично (напр. да се употребяват стерилни игли и спринцовки за еднократна употреба при прилагане на всяка доза) и стриктно да се спазват указанията за работа дадени по-долу. Преди изтеглянето на всяка доза да се дезинфектира със спирт гумената запушалка на устройството за изтегляне, за да се предотврати контаминацията на съдържимото чрез многократно вкарване на иглата.

Приготвяне на разтвор NeoRecormon Multidose

(1) Изважда се флакона с лиофилизираното вещество от опаковката. Написва се датата на разтваряне и на изтичане на срока на годност върху етикета (сроктът на годност е 1 месец след разтварянето).

(2) Отстранява се пластмасовата капачка от флакона.

(3) Дезинфектира се гумената запушалка със спирт.

- (4) Изважда се устройството за разтваряне и изтегляне на разтвора (което позволява обмен на стерилен въздух) от блистера и се маха защитната капачка на шипа.
- (5) Прикрепя се устройството към флакона, докато дойде на мястото си с шракване.
- (6) Прикрепя се зелената игла върху спринцовката, приложена в опаковката, и се маха капачката на иглата.
- (7) Хваща се ампулата OPC (One-Point-Cut/Една точка на счупване) със синята точка нагоре. Ампулата се разклаща или потупва, за да се стече цялата течност от гърлото в тялото на ампулата. Хваща се гърлото и се отчупва по посока навън от Вас. Изтегля се цялото количество разтворител в спринцовката. Дезинфектира се гумената запушалка на устройството със спирт.
- (8) Пробожда се запушалката с иглата до дълбочина от около 1 cm и бавно се инжектира разтворителя във флакона. След това спринцовката (с иглата) се отделя от устройството.
- (9) Флаконът се върти внимателно до разтварянето на лиофилизата. Да не се разклаща. Проверява се дали разтворът е бистър, безцветен и практически без видими частици. Поставя се защитната капачка върху устройството.
- (10) Преди и след разтваряне NeoRecormon Multidose трябва да се съхранява на температура +2° до +8°C (хладилник).

Приготвяне на единична инжекция

- (1) Преди да се изтегли всяка доза, гумената запушалка се дезинфектира със спирт.
- (2) Поставя се игла 26G върху подходяща спринцовка за еднократна употреба (максимално 1 ml).
- (3) Отстранява се капачката от иглата и иглата се вкарва през гумената запушалка на устройството. Изтегля се разтвор NeoRecormon в спринцовката, изгонва се въздуха от спринцовката във флакона и се отмерва количеството разтвор NeoRecormon в спринцовката до предписаната доза. След това спринцовката (с иглата) се отстранява от устройството.
- (4) Иглата се заменя с нова (новата игла трябва да бъде с размера, който обикновено се използва за инжектиране).
- (5) Отстранява се капачката от иглата и внимателно се изгонва въздуха от нея, като спринцовката се държи вертикално и леко се натиска буталото нагоре до появата на капка от течността на върха на иглата.

За подкожна инжекция, кожата на мястото на инжектирането се почиства с тампон, напоен със спирт. Оформя се кожна гънка, като кожата се хваща между палеца и показалеца. Спринцовката се хваща близо до иглата и с бързо, решително движение иглата се вкарва в кожата. Инжектира се разтвора NeoRecormon. Иглата се изтегля бързо и мястото на инжектиране се притиска със сух, стерилен тампон.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/031/019

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 юли 1997 г.

Дата на последно подновяване: 16 юли 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NeoRecormon 500 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка с 0,3 ml разтвор съдържа 500 международни единици (IU), съответстващи на 4,15 микрограма епоетин бета (*epoetin beta*)* (рекомбинантен човешки еритропоетин).

Един ml инжекционен разтвор съдържа 1 667 IU епоетин бета.

*произведен в овариални клетки на китайски хамстер посредством рекомбинантна ДНК технология.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Фенилаланин (до 0,3 mg/спринцовка)

Натрий (по-малко от 1 mmol/спринцовка)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Безцветен, бистър до слабо опалесциращ разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

NeoRecormon е показан за:

- Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при възрастни и деца.
- Профилактика на анемия при недоносени деца с тегло при раждането от 750 до 1 500 g и гестационна възраст под 34 седмици.
- Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които получават химиотерапия.
- Повишаване на добива на автоложна кръв от пациенти в програма за автохемотрансфузия.

Употребата му при това показание трябва да бъде съобразена със съобщенията за повишен риск от тромбоемболични събития. Лечението трябва да се прилага само при пациенти с умерена анемия (Hb 10 - 13 g/dl [6,21 mmol/l – 8,07 mmol/l], без недостиг на желязо), ако не са възможни кръвоконсервиращи процедури или те са недостатъчни при планирана голяма операция, изискваща голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жените или 5 или повече единици за мъжете). Вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с NeoRecormon трябва да се започне от лекар с опит в лечението на споменатите по-горе показания. Тъй като в отделни случаи са наблюдавани анафилактични реакции, препоръчва се първата доза да се приложи под лекарско наблюдение.

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни и деца с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. NeoRecormon трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се увеличи хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не са на хемодиализа, за да се избегне пункцирането на периферни вени. При интравенозно приложение разтворът трябва да се инжектира в продължение на приблизително 2 минути, напр. при пациенти на хемодиализа през артерио-венозната фистула в края на диализата.

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Указания за съответно коригиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно коригиране на дозата според указанията. Ако скоростта на повишение на хемоглобина е по-голяма от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се повиши и приближава 12 g/dl (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25 %. Ако нивото на хемоглобина продължи да се повишава, лечението трябва да се преустанови докато нивото започне да се понижава, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително 25 % от предишната прилагана доза.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена ефективна доза на NeoRecormon за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията, като се поддържа концентрация на хемоглобина по-ниска или равна на 12 g/dl (7,45 mmol/l).

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на NeoRecormon при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. При пациенти, при които хемоглобинът се повлиява слабо от NeoRecormon, трябва да се помисли за алтернативно обяснение на слабия отговор (вж. точки 4.4 и 5.1).

При наличие на хипертония или сърдечносъдово, мозъчно-съдово или периферно съдово заболяване, седмичното увеличение на Hb и таргетния Hb трябва да се определят индивидуално, като се има предвид клиничната картина.

Лечението с NeoRecormon се разделя на два етапа.

1. Коригираща фаза

- Подкожно приложение

Началната доза е 3 x 20 IU/kg телесно тегло на седмица. Дозировката може да се увеличава през 4 седмици с 3 x 20 IU/kg и седмично, ако увеличението на Hb не е адекватно (< 0,25 g/dl на седмица).

Седмичната доза може също да се раздели на дневни дози.

- Интравенозно приложение

Началната доза е 3 x 40 IU/kg телесно тегло на седмица. Дозата може да бъде увеличена след 4 седмици до 80 IU/kg -три пъти седмично- и ако се налага по-нататъшно увеличение, то трябва да става с 20 IU/kg, три пъти седмично, през месец.

И при двата начина на приложение максималната доза не трябва да надвишава 720 IU/kg на седмица.

2. Поддържаща фаза

За да се поддържа Hb между 10 и 12 g/dl, дозата първоначално се намалява на половина от прилаганото преди това количество. След това дозата се приспособява на интервали от една или две седмици индивидуално за пациента (поддържаща доза).

В случай на подкожно приложение седмичната доза може да се даде с една инжекция седмично или да се раздели на три до седем пъти седмично. Пациентите, които са стабилни при схема на прилагане веднъж седмично, може да преминат към приложение веднъж на две седмици. В този случай може да се наложи повишение на дозата.

Резултатите от клиничните изпитвания при деца са показали, че средно, колкото по-млад е пациентът, толкова по-висока доза NeoRescormon е необходима. Въпреки това препоръчителната схема на приложение трябва да се спазва, тъй като индивидуалният отговор не може да се предвиди.

Лечението с NeoRescormon обикновено е продължително. То обаче може да се прекъсне, ако е необходимо, по всяко време. Данните от схемата на приложение веднъж седмично се основава на клинични изпитвания с продължителност на лечението от 24 седмици.

Профилактика на анемия при недоносени деца

Разтворът се прилага подкожно в дози 3 x 250 IU/kg т.т. на седмица. Малко е вероятно недоносените деца, на които вече е била прелята кръв преди началото на лечение с NeoRescormon, да получат такава полза, както децата без кръвопреливане. Препоръчителната продължителност на лечението е 6 седмици.

Лечение на симптоматична анемия, индуцирана от химиотерапия при пациенти с рак

NeoRescormon трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (напр. при концентрация на хемоглобин ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последиците от анемията може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. Седмичната доза може да се даде като една инжекция или да се раздели на 3 до 7 дози седмично.

Препоръчителната начална доза е 30 000 IU седмично (съответстваща на приблизително 450 IU/kg телесно тегло седмично, изчислено въз основа на пациент със средно тегло).

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Указания за съответно коригиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

Ако след 4-седмично лечение стойността на хемоглобина се повиши с поне 1 g/dl (0,62 mmol/l), използваната доза трябва да продължи да се прилага. Ако стойността на хемоглобина не се повиши с поне 1 g/dl (0,62 mmol/l), трябва да се помисли за удвояване на седмичната доза. Ако след 8-седмично лечение стойността на хемоглобина не се повиши с поне 1 g/dl (0,62 mmol/l), малко е вероятно да се получи отговор и лечението трябва да се преустанови. Лечението трябва да продължи до 4 седмици след края на химиотерапията.

Максималната доза не трябва да надхвърля 60 000 IU седмично.

След достигане на терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да се поддържа хемоглобина на това ниво. Трябва да се има предвид подходящо титриране на дозата.

Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50 %. Лечението с NeoRecormon трябва временно да се преустанови, ако нивата на хемоглобина надхвърлят 13 g/dl (8,1 mmol/l). Терапията трябва да се поднови с доза приблизително 25 % по-ниска от предишната след спадане на нивата на хемоглобина до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-ниски.

Ако повишението на хемоглобина надхвърля 2 g/dl (1,3 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза на NeoRecormon за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Лечение за увеличаване количеството на автоложната кръв

Разтворът се прилага интравенозно за приблизително 2 минути или подкожно.

NeoRecormon се прилага два пъти седмично в продължение на 4 седмици. В случаите, когато хематокритът на пациента позволява вземане на кръв, т.е. хематокритът е ≥ 33 %, NeoRecormon се прилага в края на вземането на кръв.

През целия период на лечение не трябва да се надхвърля хематокрит от 48 %.

Дозата трябва да се определя от хирургическия екип индивидуално за всеки пациент като функция от необходимото количество кръв, което трябва да се вземе предварително, и ендогенния резерв на червени кръвни клетки:

1. Необходимото количество кръв, което трябва да се вземе предварително, зависи от очакваните кръвни загуби, евентуалното използване на кръвоконсервиращи процедури и физикалното състояние на пациента.
Това количество трябва да бъде количеството, което се очаква, че ще бъде достатъчно, за да се избегне преливането на хомоложна кръв.
Необходимото количество на предварително взетата кръв се изразява в единици, като една единица в номограмата е еквивалентна на 180 ml червени кръвни клетки.
2. Способността да се даде кръв зависи предимно от кръвния обем на пациента и от изходния хематокрит. Двата показателя определят ендогенния резерв на червени кръвни клетки, който може да се изчисли по следната формула:

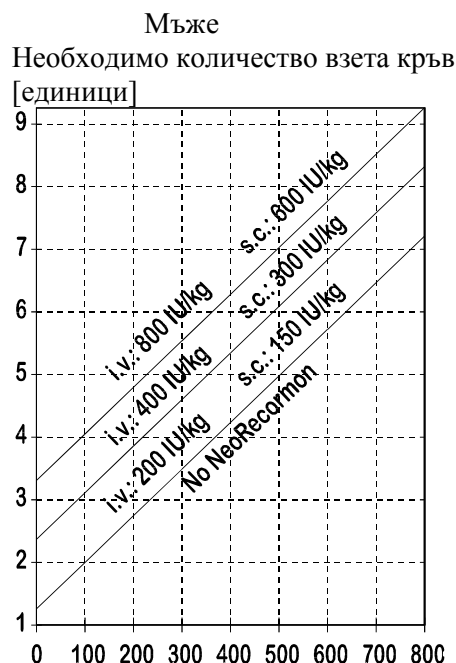
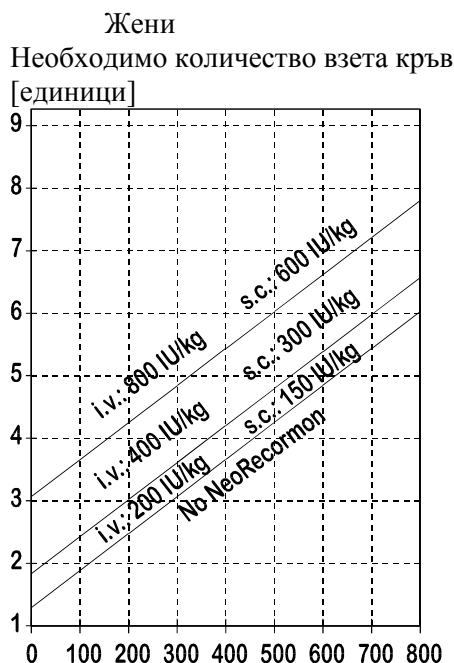
Ендогенен резерв на червени кръвни клетки = $\text{кръвен обем [ml]} \times (\text{хематокрит} - 33) \div 100$

Жени: $\text{кръвен обем [ml]} = 41 \text{ [ml/kg]} \times \text{телесно тегло [kg]} + 1\,200 \text{ [ml]}$

Мъже: $\text{кръвен обем [ml]} = 44 \text{ [ml/kg]} \times \text{телесно тегло [kg]} + 1\,600 \text{ [ml]}$

(телесно тегло ≥ 45 kg)

Показанията за лечение с NeoRescormon и единичната доза трябва да се определят от необходимото количество предварително взета кръв и ендогенния резерв на червени кръвни клетки според следните графики:



Ендогенен резерв на червени кръвни клетки [ml]

Ендогенен резерв на червени кръвни клетки [ml]

Така определената единична доза се прилага два пъти седмично в продължение на 4 седмици. Максималната доза не трябва да надхвърля 1 600 IU/kg телесно тегло за седмица при интравенозно приложение и 1 200 IU/kg телесно тегло за седмица при подкожно приложение.

Начин на приложение

NeoRescormon в предварително напълнена спринцовка е готов за употреба. Може да се инжектират само разтвори, които са бистри или слабо опалесциращи, безцветни и практически не съдържат видими частици.

NeoRescormon в предварително напълнена спринцовка е стерилен продукт, но не съдържа консерванти. При никакви обстоятелства не трябва да се прилага повече от една доза с една спринцовка; лекарственият продукт е само за еднократна употреба.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Лошо контролирана хипертония.

При показанието „повишаване на добива на автоложна кръв”: миокарден инфаркт или инсулт, прекарани един месец преди лечението, нестабилна стенокардия, повишен риск от тромбоза на дълбоките вени, като анамнеза за венозна тромбоемболична болест.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

NeoRescormon трябва да се прилага внимателно при наличие на рефрактерна анемия с излишък на бласти в трансформация, при епилепсия, тромбоцитоза и хронична чернодробна недостатъчност. Трябва да се изключи недостиг на фолиева киселина и витамин B₁₂, тъй като това намалява ефективността на NeoRescormon.

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на NeoRecormon при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, тъй като е възможно високите кумулативни дози епоетин да са свързани с повишен риск от смъртност, сериозни сърдечносъдови и мозъчносъдови събития. При пациенти със слабо повлияване на хемоглобина от епоетини, трябва да се помисли за алтернативно обяснение на слабия отговор (вж. точки 4.2 и 5.1).

За да се осигури ефективна еритропоеза, трябва да се оценява съдържанието на желязо при всички пациенти преди и по време на лечението, като може да се наложи допълнително лечение с желязо, проведено в съответствие с терапевтичните указания.

Силно изразеното претоварване с алуминий, дължащо се на лечението на бъбречната недостатъчност, може да компрометира ефективността на NeoRecormon.

Показанието на NeoRecormon за лечение на пациенти с нефросклероза, които още не са поставени на диализа, трябва да се определи индивидуално, тъй като не може със сигурност да се изключи възможност за ускоряване на прогресирането на бъбречната недостатъчност.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК)

При лечение с еритропоетини, включително NeoRecormon, се съобщава за ЧАЧКК, причинена от неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела. Доказана е кръстосана реактивност на тези антитела към всички еритропоетинови протеини и пациенти със съмнение или с потвърдено наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин не трябва да преминават към лечение с NeoRecormon (вж. точка 4.8).

ЧАЧКК при пациенти с хепатит С

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити, се налага незабавно прекратяване на лечението с епоетин и изследване за антиеритропоетинови антитела. Има съобщени случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при едновременно прилагане на епоетин. Епоетините не са одобрени за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

Проследяване на артериалното налягане

Може да се наблюдава повишено артериално налягане или влошаване на налична хипертония, особено в случаи на бързо повишение на хематокрита. Това повишение на артериалното налягане може да се лекува с лекарствени продукти. Ако повишението на артериалното налягане не може да се лекува медикаментозно, се препоръчва временно прекъсване на лечението с NeoRecormon. Особено в началото на терапията се препоръчва редовно проследяване на артериалното налягане, включително и между сеансите на диализата. Може да се появи хипертонична криза с енцефалопатия-подобни симптоми, които налагат незабавен преглед от лекар и интензивни медицински грижи. Особено внимание трябва да се обръща на внезапна пробуждаща мигреноподобна болка в главата като възможен предупредителен признак.

Хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност по време на лечение с NeoRecormon може да има умерено доза-зависимо повишение на броя на тромбоцитите в референтните граници, особено след интравенозно приложение. То намалява при продължаване на терапията. Препоръчва се броят на тромбоцитите да се проследява редовно през първите 8 седмици на лечението.

Концентрация на хемоглобина

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност не трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, надхвърляща горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. По време на клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития или мозъчно-съдови събития, включително инсулт, когато средства, стимулиращи еритропоезата (CCE), са прилагани при таргетни нива на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не са показали значителна полза,, която да се дължи на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

При недоносени деца може да се наблюдава слабо повишение на броя на тромбоцитите, особено до ден 12-14 от живота и поради това тромбоцитите трябва редовно да се проследяват.

Ефекти върху туморния растеж

Епоетините представляват растежни фактори, които стимулират предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори може да са експресирани върху повърхността на различни туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува загриженост, че епоетините може да стимулират растежа на тумори. При няколко контролирани клинични изпитвания не е доказано, че епоетините подобряват общата преживяемост или намаляват риска от прогресиране на тумора при пациенти с анемия, свързана с рак.

При контролирани клинични изпитвания с употребата на NeoRecormon и други средства, стимулиращи еритропоезата (CSE) е доказано:

- скъсяване на времето до прогресиране при пациенти с напреднал рак на главата и шията, получаващи лъчелечение, когато се прилагат до таргетно ниво на хемоглобина над 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- намаление на общата преживяемост и повишаване на смъртността, отдавана на прогресиране на заболяването на 4 месеца, при пациенти с метастазирал рак на гърдата, получаващи химиотерапия, когато се прилагат до таргетно ниво на хемоглобина от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишен риск от смърт, когато се прилагат до таргетно ниво на хемоглобина от 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване, които не получават нито химиотерапия, нито лъчелечение. CSE не са показани за употреба при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при определени клинични обстоятелства контролирането на анемията при пациенти с рак чрез преливане на кръв трябва да се предпочита като начин на лечение. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да се основава на оценка на съотношението полза-риск с участието на всеки отделен пациент, като трябва да се вземе предвид конкретния клиничен контекст. Факторите, които трябва да се вземат под внимание при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий; степента на анемия; очакваната преживяемост; условията, при които е лекуван пациентът и неговите предпочитания (вж. точка 5.1).

Може да се наблюдава повишение на артериалното налягане, което трябва да се лекува медикаментозно. Поради това се препоръчва мониториране на артериалното налягане, особено в началната фаза на лечението при пациенти с рак.

Броят на тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват през определен период от време при пациенти с ракови заболявания.

При пациенти в *програма за автохемотрансфузия* може да има повишение на броя на тромбоцитите, предимно в референтните граници. Поради това се препоръчва при тези пациенти броят на тромбоцитите да се определя най-малко веднъж седмично. При повишение на тромбоцитите с повече от $150 \times 10^9/l$ или ако тромбоцитите се повишат над референтните граници, лечението с NeoRecormon трябва да се преустанови.

При недоносени бебета не може да се изключи потенциалния риск еритропоетин да причини ретинопатия, затова е необходимо повишено внимание и решението за лечение на недоносено бебе трябва да бъде балансирано спрямо потенциалната полза и риск от това лечение и наличните алтернативни възможности.

При пациенти с *хронична бъбречна недостатъчност* в хода на лечението с NeoRescormon често се налага повишение на дозата на хепарина по време на хемодиализа, поради повишения хематокрит. Възможно е запущване на диализната система, ако хепаринизацията не е оптимална.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, изложени на риск от тромбоза на шънта трябва да се обмисли възможността за ранна ревизия на шънта и профилактика на тромбозата чрез приемане на ацетилсалицилова киселина например.

Нивата на серумния калий и фосфат трябва да се проследяват внимателно по време на лечение с NeoRescormon. Има съобщения за увеличение на калия при някои уремични пациенти, получаващи NeoRescormon, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка. Ако се установи повишено или повишаващо се ниво на калия, трябва да се обмисли преустановяване на приложението на NeoRescormon до коригиране на нивото.

При употребата на NeoRescormon в програмата за автохемотрансфузия трябва да се имат предвид официалните указания за принципите при вземане на кръв, по-специално:

- само пациенти с хематокрит ≥ 33 % (хемоглобин ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l]) трябва да дават кръв;
- трябва да се обърне специално внимание на пациенти с тегло под 50 kg;
- единичният обем взета кръв не трябва да надхвърля приблизително 12 % от изчисления кръвен обем на пациента.

Лечението трябва да се запази за пациенти, за които се счита, че е особено важно да се избегне преливането на хомоложна кръв, като се има предвид преценката риск/полза при преливане на хомоложна кръв.

Злоупотреба

Злоупотребата от здрави лица може да доведе до прекомерно увеличение на хематокрита. Това може да бъде свързано с животозастрашаващи усложнения на сърдечносъдовата система.

Помощни вещества

NeoRescormon в предварително напълнена спринцовка съдържа до 0,3 mg фенилаланин във всяка спринцовка като помощно вещество. Това трябва да се има предвид при пациенти с тежка форма на фенилкетонурия.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

Проследяемост на NeoRescormon

За да се подобри проследяемостта на средствата, стимулиращи еритропоезата (CCE), търговското име на прилаганото CCE трябва ясно да се впише (или обяви) в картоната на пациента.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клиничните резултати, получени досега, не показват никакво взаимодействие на NeoRescormon с други лекарствени продукти.

Опитите с животни са показали, че епоетин бета не повишава миелотоксичността на цитостатиците като етопозид, цисплатин, циклофосфамид и флуороурацил.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Бременност

За епоетин бета липсват клинични данни за експозиция по време на бременност. Необходимо е повишено внимание, когато се предписва на бременни жени.

Кърмене

Не е известно дали епоетин бета се екскретира в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с епоетин бета, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с епоетин бета за жената.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

NeoRecormon не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Въз основа на резултати от клинични изпитвания, включващи 1 725 пациенти, се очаква приблизително 8 % от пациентите, лекувани с NeoRecormon, да получат нежелани реакции.

Анемични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Най-честата нежелана лекарствена реакция по време на лечение с NeoRecormon е повишаване на артериалното налягане или влошаване на налична хипертония, особено при бързо покачване на хематокрита (вж. точка 4.4). Може да възникнат хипертонични кризи с енцефалопатия-подобни симптоми (напр. главоболие и объркано състояние, сензомоторни нарушения – като нарушения на речта или нарушение на походката – до тонично-клонични гърчове), включително и при пациенти с иначе нормално или ниско артериално налягане (вж. точка 4.4).

Може да възникне шънтова тромбоза, особено при пациенти със склонност към хипотония или с усложнения на артерио-венозната фистула (напр. стенози, аневризми), вж. точка 4.4. В повечето случаи, се наблюдава понижаване на стойностите на серумния феритин едновременно с увеличение на хематокрита (вж. точка 4.4). Освен това, в изолирани случаи е наблюдавано преходно повишение на нивата на серумния калий и фосфат (вж. точка 4.4).

В отделни случаи се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетин антитела, свързана с лечението с NeoRecormon. В случай, че се диагностицира анти-еритропоетин антитяло медирана ЧАЧК, терапията с NeoRecormon трябва да се преустанови и пациентите трябва да преминат към лечение с друг еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 1 по-долу.

Пациенти с онкологични заболявания

Главоболие, свързано с лечението с епоетин бета, и хипертония, която може да се лекува медикаментозно, са чести нежелани реакции (вж. точка 4.4).

При някои пациенти се наблюдава понижаване на стойностите на серумното желязо (вж. точка 4.4).

Клиничните изпитвания са показали по-висока честота на тромбоемболични събития при пациенти с рак, лекувани с NeoRecormon, в сравнение с нелекувани контроли или плацебо. При пациенти, лекувани с NeoRecormon, тази честота е 7 % в сравнение с 4 % при контролите. Това не е свързано с повишение на смъртността от тромбоемболични събития в сравнение с контролите.

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 2 по-долу.

Пациенти в програма за автохемотрансфузия на автоложна кръв

Съобщава се, че пациентите в програма за автохемотрансфузия на автоложна кръв показват малко по-висока честота на тромбоемболични събития. Не е установена обаче причинно-следствена връзка с лечението с NeoRecormon.

По време на плацебо-контролирани клинични изпитвания временният недостиг на желязо е бил по-изразен при пациентите, лекувани с NeoRecormon, отколкото при контролите (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 3 по-долу.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени според системо-органен клас по MedDRA и категория по честота.

Категориите по честота са определени с помощта на следната конвенция:

много чести ($>1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$); много редки ($<1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции, свързани с лечението с NeoRecormon в контролирани клинични изпитвания при пациенти с ХБН

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Съдови нарушения	Хипертония	Чести
	Хипертонична криза	Нечести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Шънтова тромбоза	Редки
	Тромбоцитоза	Много редки

Таблица 2: Нежелани реакции, свързани с лечението с NeoRecormon в контролирани клинични изпитвания при пациенти с онкологични заболявания

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Съдови нарушения	Хипертония	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоемболично събитие	Чести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести

Таблица 3: Нежелани реакции, свързани с лечението с NeoRecormon в контролирани клинични изпитвания при пациенти в програма за автохемотрансфузия на автоложна кръв

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести

Недоносени кърмачета

Понижението на стойностите на серумния феритин е много често (вж. точка 4.4).

Описание на избрани нежелани реакции

Рядко може да се появят кожни реакции, свързани с лечението с епоетин бета, като обрив, сърбеж, уртикария или реакции на мястото на инжектиране. В много редки случаи са докладвани анафилактични реакции, свързани с лечението с епоетин бета. При контролирани клинични изпитвания обаче не е намерена повишена честота на реакциите на свръхчувствителност.

В много редки случаи, особено в началото на лечението, се съобщава за грипоподобни симптоми, свързани с лечението с епоетин бета, като втрисане, студени тръпки, главоболие,

болки в крайниците, неразположение и/или болка в костите. Тези реакции са били слаби или умерени и са отзвучали след няколко часа или дни.

В едно контролирано клинично изпитване с епоетин алфа или дарбепоедин алфа, честотата на инсулт се съобщава като честа.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Терапевтичната граница на NeoRecormon е много широка. Дори и при много високи серумни нива, не са наблюдавани симптоми на отравяне.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антианемично средство; АТС код: B03XA01

Механизъм на действие

Еритропоетин е гликопротеин, който стимулира образуването на еритроцити от прекурсори на стволовите клетки. Той действа като фактор, стимулиращ митозата, и като хормон на диференциацията.

Епоетин бета, активното вещество на NeoRecormon, е идентичен по аминокиселинен и въглехидратен състав с еритропоетина, който е изолиран от урината на пациенти с анемия.

Биологичната ефикасност на епоетин бета е доказана след интравенозно и подкожно приложение на различни животински модели *in vivo* (нормални и уремични плъхове, полицитемични мишки, кучета). След приложение на епоетин бета се повишават броят на еритроцитите, стойностите на хемоглобина и броят на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на ⁵⁹Fe.

Повишено инкорпориране на ³H-тимидин в еритроидни ядрени клетки от слезка е наблюдавано *in vitro* (култура от миши клетки от слезка) след инкубиране с епоетин бета.

Изследванията на клетъчни култури от клетки от човешки костен мозък показват, че епоетин бета стимулира еритропоезата специфично и не повлиява левкопоезата. Не е открито цитотоксично действие на епоетин бета върху костен мозък или човешки кожни клетки.

Сред приложение на единична доза епоетин бета не са наблюдавани ефекти върху поведението и локомоторната активност на мишки и върху циркулаторната и респираторната функция на кучета.

Клинична ефикасност и безопасност

В едно рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, които не са на диализа, с диабет тип 2 и нива на хемоглобина ≤ 11 g/dL, пациентите са получавали или лечение с дарбепоедин алфа до таргетни нива на хемоглобина 13 g/dL, или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не отговаря на основната цел да покаже намаление на риска от смъртност от всякакви причини, сърдечно-съдова заболяемост или терминална бъбречна недостатъчност (ТБН). Анализът на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следния коефициент на риска (95 % ДИ): смърт 1,05 (0,92 - 1,21), инсулт 1,92 (1,38, - 2,68), застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) 0,89

(0,74 - 1,08), миокарден инфаркт (МИ) 0,96 (0,75 - 1,23), хоспитализация по повод исхемия на миокарда 0,84 (0,55 - 1,27), ТБН 1,02 (0,87 - 1,18).

Извършени са сборни *post hoc* анализи на клинични проучвания със ССЕ при пациенти с ХБН (които са на диализа, не са на диализа, имат или нямат диабет). Наблюдавана е тенденция към повишен риск от обща смъртност, сърдечносъдови и мозъчносъдови събития, свързани с по-високи кумулативни дози ССЕ, независимо от наличието или отсъствието на диабет или диализа (вж. точки 4.2 и 4.4).

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на множество туморни клетки.

В пет големи контролирани клинични изпитвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са били двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания и едно е било отворено клинично изпитване. При две от изпитванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от клиничните изпитвания е била >13 g/dl. При останалите три изпитвания тя е била 12-14 g/dl. В отвореното клинично изпитване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани изпитвания коефициентът на риск за общата преживяемост е вариал между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват устойчива необяснима статистически значимо повишена смъртност при пациентите с анемия, свързана с различни чести видове рак, които са получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост в клиничните изпитвания не може да се обясни задоволително с разликата в честотата на тромбозата и свързаните усложнения между групата, лекувана с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролната група.

Мета-анализ, основан на данни при отделните пациенти, който включва данни от всички 12 контролирани клинични изпитвания, провеждани с NeoRecormon (n=2301) при пациенти с анемия, свързана с рак, показва обща точка за коефициент на риск за преживяемост, оценена на 1,13 в полза на контролите (95 % ДИ 0,87; 1,46). При пациенти с хемоглобин ≤ 10 g/dl (n=899) на изходно ниво общата точка за коефициент на риск за преживяемост е оценена на 0,98 (95 % ДИ 0,68 до 1,40). Повишен относителен риск за тромбоемболични събития е наблюдаван в общата популация (RR 1,62, 95 % ДИ: 1,13, 2,31).

Извършен е също и анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 пациенти с рак (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без терапия), участващи в 53 контролирани клинични изпитвания, които включват няколко епоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава оценка на коефициент на риска 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00; 1,12; 53 клинични изпитвания и 13 933 пациенти), а при пациентите с рак, получавали химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97; 1,11; 38 клинични изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също и значимо повишен относителен риск за тромбоемболични събития при пациентите с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В много редки случаи е наблюдавана поява на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела със или без чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) по време на rHuEPO терапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните изследвания при здрави доброволци и уремични пациенти са показали, че времето на полуелиминиране на интравенозно приложен епоетин бета е между 4 и 12 часа и че обемът на разпределение съответства на един до два пъти плазмения обем. Аналогични резултати са намерени при опити върху уремични и нормални плъхове.

След подкожно приложение на епоетин бета на уремични пациенти протрахираната резорбция води до плато на серумната концентрация, като максималната концентрация се достига след средно 12 - 28 часа. Терминалният полуживот е по-дълъг след интравенозно приложение, средно 13 - 28 часа.

Бионаличността на епоетин бета след подкожно приложение е между 23 и 42 % в сравнение с интравенозното приложение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и репродуктивна токсичност.

Проучване за карциногенност с хомоложен еритропоетин при мишки не е показало признаци на пролиферативен или туморогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Урея,
Натриев хлорид,
Полисорбат 20,
Натриев дихидроген фосфат дихидрат,
Динатриев фосфат додекахидрат,
Калциев хлорид дихидрат,
Глицин,
L-Левцин,
L-Изолевцин,
L-Треонин,
L-Глутаминова киселина,
L-Фенилаланин,
Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторната употреба пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява на стайна температура (не по-висока от 25°C) еднократно за период от най-много 3 дни.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с капачка на върха и глава на буталото (тефлонизирана гума) с игла за инжекции (30G1/2). Всяка спринцовка съдържа 0,3 ml разтвор. Опаковки с по 1 предварително напълнена спринцовка и 1 игла, или 6 предварително напълнени спринцовки и 6 игли.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Най-напред си измийте ръцете!

1. Извадете една спринцовка от опаковката и проверете дали разтворът е бистър, безцветен и практически без видими частици. Свалете капачето от спринцовката.
2. Извадете една игла от опаковката, закрепете я на спринцовката и свалете защитното капаче от иглата.
3. Изгонете въздуха от спринцовката и иглата като държите спринцовката отвесно и леко натискате буталото нагоре. Продължете да натискате буталото, докато в спринцовката остане предписаното количество NeoRecormon.
4. Почистете кожата на мястото на инжектиране с тампонче със спирт. Образувайте кожна гънка чрез зашиване на кожата между палеца и показалеца. Като държите спринцовката близо до иглата, въведете иглата в кожната гънка с бързо и решително действие. Инжектирайте разтвора на NeoRecormon. Извадете бързо иглата и натиснете мястото на инжектиране със сух стерилен тампон.

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/031/025 - 026

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 юли 1997 г.

Дата на последно подновяване: 16 юли 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NeoRecormon 2 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка с 0,3 ml разтвор съдържа 2 000 международни единици (IU), съответстващи на 16,6 микрограма епоетин бета (*epoetin beta*)* (рекомбинантен човешки еритропоетин).

Един ml инжекционен разтвор съдържа 6 667 IU епоетин бета.

*произведен в овариални клетки на китайски хамстер посредством рекомбинантна ДНК технология.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Фенилаланин (до 0,3 mg/спринцовка)

Натрий (по-малко от 1 mmol/спринцовка)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Безцветен, бистър до слабо опалесциращ разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

NeoRecormon е показан за:

- Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при пациенти на диализа.
- Профилактика на анемия при недоносени деца с тегло при раждането от 750 до 1 500 g и гестационна възраст под 34 седмици.
- Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които получават химиотерапия.
- Повишаване на добива на автоложна кръв от пациенти в програма за автохемотрансфузия.

Употребата му при това показание трябва да бъде съобразена със съобщенията за повишен риск от тромбоемболични събития. Лечението трябва да се прилага само при пациенти с умерена анемия (Hb 10 - 13 g/dl [6,21 mmol/l – 8,07 mmol/l], без недостиг на желязо), ако не са възможни кръвоконсервиращи процедури или те са недостатъчни при планирана голяма операция, изискваща голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жените или 5 или повече единици за мъжете). Вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с NeoRecormon трябва да се започне от лекар с опит в лечението на споменатите по-горе показания. Тъй като в отделни случаи са наблюдавани анафилактични реакции, препоръчва се първата доза да се приложи под лекарско наблюдение.

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни и деца с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. NeoRecormon трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се увеличи хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не са на хемодиализа, за да се избегне пункцирането на периферни вени. При интравенозно приложение разтворът трябва да се инжектира в продължение на приблизително 2 минути, напр. при пациенти на хемодиализа през артерио-венозната фистула в края на диализата.

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Указания за съответно коригиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно коригиране на дозата според указанията. Ако скоростта на повишение на хемоглобина е по-голяма от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се повиши и приближава 12 g/dl (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25 %. Ако нивото на хемоглобина продължи да се повишава, лечението трябва да се преустанови докато нивото започне да се понижава, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително 25 % от предишната прилагана доза.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена ефективна доза на NeoRecormon за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията, като се поддържа концентрация на хемоглобина по-ниска или равна на 12 g/dl (7,45 mmol/l).

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на NeoRecormon при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. При пациенти, при които хемоглобинът се повлиява слабо от NeoRecormon, трябва да се помисли за алтернативно обяснение на слабия отговор (вж. точки 4.4 и 5.1).

При наличие на хипертония или сърдечносъдово, мозъчно-съдово или периферно съдово заболяване, седмичното увеличение на Hb и таргетния Hb трябва да се определят индивидуално, като се има предвид клиничната картина.

Лечението с NeoRecormon се разделя на два етапа.

1. Коригираща фаза

- Подкожно приложение

Началната доза е 3 x 20 IU/kg телесно тегло на седмица. Дозировката може да се увеличава през 4 седмици с 3 x 20 IU/kg и седмично, ако увеличението на Hb не е адекватно (< 0,25 g/dl на седмица).

Седмичната доза може също да се раздели на дневни дози.

- Интравенозно приложение

Началната доза е 3 x 40 IU/kg телесно тегло на седмица. Дозата може да бъде увеличена след 4 седмици до 80 IU/kg -три пъти седмично- и ако се налага по-нататъшно увеличение, то трябва да става с 20 IU/kg, три пъти седмично, през месец.

И при двата начина на приложение максималната доза не трябва да надвишава 720 IU/kg на седмица.

2. Поддържаща фаза

За да се поддържа Hb между 10 и 20 g/dl, дозата първоначално се намалява на половина от прилаганото преди това количество. След това дозата се приспособява на интервали от една или две седмици индивидуално за пациента (поддържаща доза).

В случай на подкожно приложение седмичната доза може да се даде с една инжекция седмично или да се раздели на три до седем пъти седмично. Пациентите, които са стабилни при схема на прилагане веднъж седмично, може да преминат към приложение веднъж на две седмици. В този случай може да се наложи повишение на дозата.

Резултатите от клиничните изпитвания при деца са показали, че средно, колкото по-млад е пациентът, толкова по-висока доза NeoRescormon е необходима. Въпреки това препоръчителната схема на приложение трябва да се спазва, тъй като индивидуалният отговор не може да се предвиди.

Лечението с NeoRescormon обикновено е продължително. То обаче може да се прекъсне, ако е необходимо, по всяко време. Данните от схемата на приложение веднъж седмично се основава на клинични изпитвания с продължителност на лечението от 24 седмици.

Профилактика на анемия при недоносени деца

Разтворът се прилага подкожно в дози 3 x 250 IU/kg т.т. на седмица. Малко е вероятно недоносените деца, на които вече е била прелята кръв преди началото на лечение с NeoRescormon, да получат такава полза, както децата без кръвопреливане. Препоръчителната продължителност на лечението е 6 седмици.

Лечение на симптоматична анемия, индуцирана от химиотерапия при пациенти с рак

NeoRescormon трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (напр. при концентрация на хемоглобин ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последиците от анемията може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент.

Седмичната доза може да се даде като една инжекция или да се раздели на 3 до 7 дози седмично.

Препоръчителната начална доза е 30 000 IU седмично (съответстваща на приблизително 450 IU/kg телесно тегло седмично, изчислено въз основа на пациент със средно тегло).

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Указания за съответно коригиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

Ако след 4-седмично лечение стойността на хемоглобина се повиши с поне 1 g/dl (0,62 mmol/l), използваната доза трябва да продължи да се прилага. Ако стойността на хемоглобина не се повиши с поне 1 g/dl (0,62 mmol/l), трябва да се помисли за удвояване на седмичната доза. Ако след 8-седмично лечение стойността на хемоглобина не се повиши с поне 1 g/dl (0,62 mmol/l), малко е вероятно да се получи отговор и лечението трябва да се преустанови. Лечението трябва да продължи до 4 седмици след края на химиотерапията.

Максималната доза не трябва да надхвърля 60 000 IU седмично.

След достигане на терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да се поддържа хемоглобина на това ниво. Трябва да се има предвид подходящо титриране на дозата.

Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50 %. Лечението с NeoRecormon трябва временно да се преустанови, ако нивата на хемоглобина надхвърлят 13 g/dl (8,1 mmol/l). Терапията трябва да се поднови с доза приблизително 25 % по-ниска от предишната след спадане на нивата на хемоглобина до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-ниски.

Ако повишението на хемоглобина надхвърля 2 g/dl (1,3 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза на NeoRecormon за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Лечение за увеличаване количеството на автоложната кръв

Разтворът се прилага интравенозно за приблизително 2 минути или подкожно.

NeoRecormon се прилага два пъти седмично в продължение на 4 седмици. В случаите, когато хематокритът на пациента позволява вземане на кръв, т.е. хематокритът е ≥ 33 %, NeoRecormon се прилага в края на вземането на кръв.

През целия период на лечение не трябва да се надхвърля хематокрит от 48 %.

Дозата трябва да се определя от хирургическия екип индивидуално за всеки пациент като функция от необходимото количество кръв, което трябва да се вземе предварително, и ендогенния резерв на червени кръвни клетки:

1. Необходимото количество кръв, което трябва да се вземе предварително, зависи от очакваните кръвни загуби, евентуалното използване на кръвоконсервиращи процедури и физикалното състояние на пациента.
Това количество трябва да бъде количеството, което се очаква, че ще бъде достатъчно, за да се избегне преливането на хомоложна кръв.
Необходимото количество на предварително взетата кръв се изразява в единици, като една единица в номограмата е еквивалентна на 180 ml червени кръвни клетки.
2. Способността да се даде кръв зависи предимно от кръвния обем на пациента и от изходния хематокрит. Двата показателя определят ендогенния резерв на червени кръвни клетки, който може да се изчисли по следната формула:

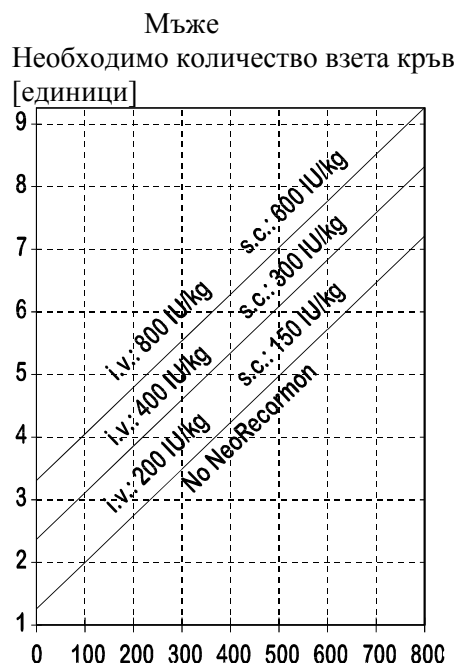
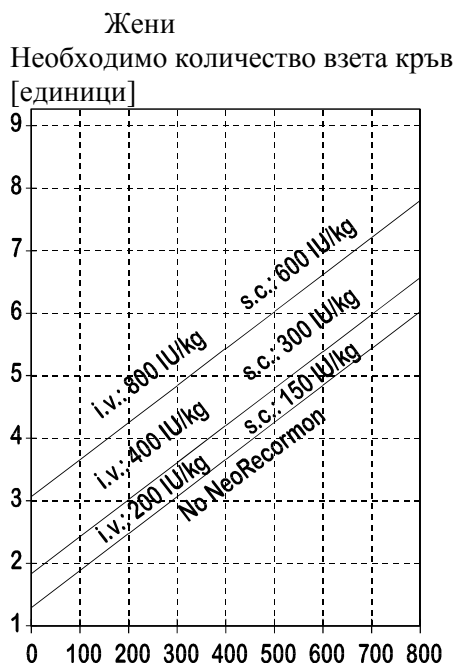
Ендогенен резерв на червени кръвни клетки = $\text{кръвен обем [ml]} \times (\text{хематокрит} - 33) \div 100$

Жени: $\text{кръвен обем [ml]} = 41 \text{ [ml/kg]} \times \text{телесно тегло [kg]} + 1\,200 \text{ [ml]}$

Мъже: $\text{кръвен обем [ml]} = 44 \text{ [ml/kg]} \times \text{телесно тегло [kg]} + 1\,600 \text{ [ml]}$

(телесно тегло ≥ 45 kg)

Показанията за лечение с NeoRescormon и единичната доза трябва да се определят от необходимото количество предварително взета кръв и ендогенния резерв на червени кръвни клетки според следните графики:



Ендогенен резерв на червени кръвни клетки [ml]

Ендогенен резерв на червени кръвни клетки [ml]

Така определената единична доза се прилага два пъти седмично в продължение на 4 седмици. Максималната доза не трябва да надхвърля 1 600 IU/kg телесно тегло за седмица при интравенозно приложение и 1 200 IU/kg телесно тегло за седмица при подкожно приложение.

Начин на приложение

NeoRescormon в предварително напълнена спринцовка е готов за употреба. Може да се инжектират само разтвори, които са бистри или слабо опалесциращи, безцветни и практически не съдържат видими частици.

NeoRescormon в предварително напълнена спринцовка е стерил продукт, но не съдържа консерванти. При никакви обстоятелства не трябва да се прилага повече от една доза с една спринцовка; лекарственият продукт е само за еднократна употреба.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Лошо контролирана хипертония.

При показанието „повишаване на добива на автоложна кръв”: миокарден инфаркт или инсулт, прекарани един месец преди лечението, нестабилна стенокардия, повишен риск от тромбоза на дълбоките вени, като анамнеза за венозна тромбоемболична болест.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

NeoRescormon трябва да се прилага внимателно при наличие на рефрактерна анемия с излишък на бласти в трансформация, при епилепсия, тромбоцитоза и хронична чернодробна недостатъчност. Трябва да се изключи недостиг на фолиева киселина и витамин B₁₂, тъй като това намалява ефективността на NeoRescormon.

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на NeoRecormon при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, тъй като е възможно високите кумулативни дози епоетин да са свързани с повишен риск от смъртност, сериозни сърдечносъдови и мозъчносъдови събития. При пациенти със слабо повлияване на хемоглобина от епоетини, трябва да се помисли за алтернативно обяснение на слабия отговор (вж. точки 4.2 и 5.1).

За да се осигури ефективна еритропоеза, трябва да се оценява съдържанието на желязо при всички пациенти преди и по време на лечението, като може да се наложи допълнително лечение с желязо, проведено в съответствие с терапевтичните указания.

Силно изразеното претоварване с алуминий, дължащо се на лечението на бъбречната недостатъчност, може да компрометира ефективността на NeoRecormon.

Показанието на NeoRecormon за лечение на пациенти с нефросклероза, които още не са поставени на диализа, трябва да се определи индивидуално, тъй като не може със сигурност да се изключи възможност за ускоряване на прогресирането на бъбречната недостатъчност.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки

При лечение с еритропоетини, включително NeoRecormon, се съобщава за ЧАЧКК, причинена от неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела. Доказана е кръстосана реактивност на тези антитела към всички еритропоетинови протеини и пациенти със съмнение или с потвърдено наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин не трябва да преминават към лечение с NeoRecormon (вж. точка 4.8).

ЧАЧКК при пациенти с хепатит С

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити, се налага незабавно прекратяване на лечението с епоетин и изследване за антиеритропоетинови антитела. Има съобщени случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при едновременно прилагане на епоетин. Епоетините не са одобрени за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

Проследяване на артериалното налягане

Може да се наблюдава повишено артериално налягане или влошаване на налична хипертония, особено в случаи на бързо повишение на хематокрита. Това повишение на артериалното налягане може да се лекува с лекарствени продукти. Ако повишението на артериалното налягане не може да се лекува медикаментозно, се препоръчва временно прекъсване на лечението с NeoRecormon. Особено в началото на терапията се препоръчва редовно проследяване на артериалното налягане, включително и между сеансите на диализата. Може да се появи хипертонична криза с енцефалопатия-подобни симптоми, които налагат незабавен преглед от лекар и интензивни медицински грижи. Особено внимание трябва да се обръща на внезапна пробуждаща мигреноподобна болка в главата като възможен предупредителен признак.

Хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност по време на лечение с NeoRecormon може да има умерено доза-зависимо повишение на броя на тромбоцитите в референтните граници, особено след интравенозно приложение. То намалява при продължаване на терапията. Препоръчва се броят на тромбоцитите да се проследява редовно през първите 8 седмици на лечението.

Концентрация на хемоглобина

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност не трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, надхвърляща горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. По време на клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития или мозъчно-съдови събития, включително инсулт, когато средства, стимулиращи еритропоезата (CCE), са прилагани при таргетни нива на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не са показали значителна полза, която да се дължи на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

При недоносени деца може да се наблюдава слабо повишение на броя на тромбоцитите, особено до ден 12-14 от живота и поради това тромбоцитите трябва редовно да се проследяват.

Ефекти върху туморния растеж

Епоетините представляват растежни фактори, които стимулират предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори може да са експресирани върху повърхността на различни туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува загриженост, че епоетините може да стимулират растежа на тумори. При няколко контролирани клинични изпитвания не е доказано, че епоетините подобряват общата преживяемост или намаляват риска от прогресиране на тумора при пациенти с анемия, свързана с рак.

При контролирани клинични изпитвания с употребата на NeoRecormon и други средства, стимулиращи еритропоезата (CCE) е доказано:

- скъсяване на времето до прогресиране при пациенти с напреднал рак на главата и шията, получаващи лъчелечение, когато се прилагат до таргетно ниво на хемоглобина над 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- намаление на общата преживяемост и повишаване на смъртността, отдавана на прогресиране на заболяването на 4 месеца, при пациенти с метастазирал рак на гърдата, получаващи химиотерапия, когато се прилагат до таргетно ниво на хемоглобина от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишен риск от смърт, когато се прилагат до таргетно ниво на хемоглобина от 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване, които не получават нито химиотерапия, нито лъчелечение. CCE не са показани за употреба при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при определени клинични обстоятелства контролирането на анемията при пациенти с рак чрез преливане на кръв трябва да се предпочита като начин на лечение. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да се основава на оценка на съотношението полза-риск с участието на всеки отделен пациент, като трябва да се вземе предвид конкретния клиничен контекст. Факторите, които трябва да се вземат под внимание при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий; степента на анемия; очакваната преживяемост; условията, при които е лекуван пациентът и неговите предпочитания (вж. точка 5.1).

Може да се наблюдава повишение на артериалното налягане, което трябва да се лекува медикаментозно. Поради това се препоръчва мониториране на артериалното налягане, особено в началната фаза на лечението при пациенти с рак.

Броят на тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват през определен период от време при пациенти с ракови заболявания.

При пациенти в *програма за автохемотрансфузия* може да има повишение на броя на тромбоцитите, предимно в референтните граници. Поради това се препоръчва при тези пациенти броят на тромбоцитите да се определя най-малко веднъж седмично. При повишение на тромбоцитите с повече от $150 \times 10^9/l$ или ако тромбоцитите се повишат над референтните граници, лечението с NeoRecormon трябва да се преустанови.

При недоносени бебета не може да се изключи потенциалния риск еритропоетин да причини ретинопатия, затова е необходимо повишено внимание и решението за лечение на недоносено бебе трябва да бъде балансирано спрямо потенциалната полза и риск от това лечение и наличните алтернативни възможности.

При пациенти с *хронична бъбречна недостатъчност* в хода на лечението с NeoRescomon често се налага повишение на дозата на хепарина по време на хемодиализа, поради повишения хематокрит. Възможно е запущване на диализната система, ако хепаринизацията не е оптимална.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, изложени на риск от тромбоза на шънта трябва да се обмисли възможността за ранна ревизия на шънта и профилактика на тромбозата чрез приемане на ацетилсалицилова киселина например.

Нивата на серумния калий и фосфат трябва да се проследяват внимателно по време на лечение с NeoRescomon. Има съобщения за увеличение на калия при някои уремични пациенти, получаващи NeoRescomon, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка. Ако се установи повишено или повишаващо се ниво на калия, трябва да се обмисли преустановяване на приложението на NeoRescomon до коригиране на нивото.

При употребата на NeoRescomon в програмата за автохемотрансфузия трябва да се имат предвид официалните указания за принципите при вземане на кръв, по-специално:

- само пациенти с хематокрит $\geq 33\%$ (хемоглобин ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l]) трябва да дават кръв;
- трябва да се обърне специално внимание на пациенти с тегло под 50 kg;
- единичният обем взета кръв не трябва да надхвърля приблизително 12 % от изчисления кръвен обем на пациента.

Лечението трябва да се запази за пациенти, за които се счита, че е особено важно да се избегне преливането на хомоложна кръв, като се има предвид преценката риск/полза при преливане на хомоложна кръв.

Злоупотреба

Злоупотребата от здрави лица може да доведе до прекомерно увеличение на хематокрита. Това може да бъде свързано с животозастрашаващи усложнения на сърдечносъдовата система.

Помощни вещества

NeoRescomon в предварително напълнена спринцовка съдържа до 0,3 mg фенилаланин във всяка спринцовка като помощно вещество. Това трябва да се има предвид при пациенти с тежка форма на фенилкетонурия.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

Проследяемост на NeoRescomon

За да се подобри проследяемостта на средствата, стимулиращи еритропоезата (CCE), търговското име на прилаганото CCE трябва ясно да се впише (или обяви) в картоната на пациента.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клиничните резултати, получени досега, не показват никакво взаимодействие на NeoRescomon с други лекарствени продукти.

Опитите с животни са показали, че епоетин бета не повишава миелотоксичността на цитостатиците като етопозид, цисплатин, циклофосфамид и флуороурацил.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Бременност

За епоетин бета липсват клинични данни за експозиция по време на бременност. Необходимо е повишено внимание, когато се предписва на бременни жени.

Кърмене

Не е известно дали епоетин бета се екскретира в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с епоетин бета, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с епоетин бета за жената.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

NeoRecormon не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Въз основа на резултати от клинични изпитвания, включващи 1 725 пациенти, се очаква приблизително 8 % от пациентите, лекувани с NeoRecormon, да получат нежелани реакции.

Анемични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Най-честата нежелана лекарствена реакция по време на лечение с NeoRecormon е повишаване на артериалното налягане или влошаване на налична хипертония, особено при бързо покачване на хематокрита (вж. точка 4.4). Може да възникнат хипертонични кризи с енцефалопатия-подобни симптоми (напр. главоболие и объркано състояние, сензомоторни нарушения – като нарушения на речта или нарушение на походката – до тонично-клонични гърчове), включително и при пациенти с иначе нормално или ниско артериално налягане (вж. точка 4.4).

Може да възникне шънтова тромбоза, особено при пациенти със склонност към хипотония или с усложнения на артерио-венозната фистула (напр. стенози, аневризми), вж. точка 4.4. В повечето случаи, се наблюдава понижаване на стойностите на серумния феритин едновременно с увеличение на хематокрита (вж. точка 4.4). Освен това, в изолирани случаи е наблюдавано преходно повишение на нивата на серумния калий и фосфат (вж. точка 4.4).

В отделни случаи се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетин антитела, свързана с лечението с NeoRecormon. В случай, че се диагностицира анти-еритропоетин антитяло медирана ЧАЧК, терапията с NeoRecormon трябва да се преустанови и пациентите трябва да преминат към лечение с друг еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 1 по-долу.

Пациенти с онкологични заболявания

Главоболие, свързано с лечението с епоетин бета, и хипертония, която може да се лекува медикаментозно, са чести нежелани реакции (вж. точка 4.4).

При някои пациенти се наблюдава понижаване на стойностите на серумното желязо (вж. точка 4.4).

Клиничните изпитвания са показали по-висока честота на тромбоемболични събития при пациенти с рак, лекувани с NeoRecormon, в сравнение с нелекувани контроли или плацебо. При пациенти, лекувани с NeoRecormon, тази честота е 7 % в сравнение с 4 % при контролите. Това не е свързано с повишение на смъртността от тромбоемболични събития в сравнение с контролите.

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 2 по-долу.

Пациенти в програма за автохемотрансфузия на автоложна кръв

Съобщава се, че пациентите в програма за автохемотрансфузия на автоложна кръв показват малко по-висока честота на тромбоемболични събития. Не е установена обаче причинно-следствена връзка с лечението с NeoRecormon.

По време на плацебо-контролирани клинични изпитвания временният недостиг на желязо е бил по-изразен при пациентите, лекувани с NeoRecormon, отколкото при контролите (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 3 по-долу.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени според системо-органен клас по MedDRA и категория по честота.

Категориите по честота са определени с помощта на следната конвенция:

много чести ($>1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$); много редки ($<1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции, свързани с лечението с NeoRecormon в контролирани клинични изпитвания при пациенти с ХБН

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Съдови нарушения	Хипертония Хипертонична криза	Чести Нечести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Шънтова тромбоза Тромбоцитоза	Редки Много редки

Таблица 2: Нежелани реакции, свързани с лечението с NeoRecormon в контролирани клинични изпитвания при пациенти с онкологични заболявания

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Съдови нарушения	Хипертония	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоемболично събитие	Чести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести

Таблица 3: Нежелани реакции, свързани с лечението с NeoRecormon в контролирани клинични изпитвания при пациенти в програма за автохемотрансфузия на автоложна кръв

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести

Недоносени кърмачета

Понижението на стойностите на серумния феритин е много често (вж. точка 4.4).

Описание на избрани нежелани реакции

Рядко може да се появят кожни реакции, свързани с лечението с епоетин бета, като обрив, сърбеж, уртикария или реакции на мястото на инжектиране. В много редки случаи са докладвани анафилактични реакции, свързани с лечението с епоетин бета. При контролирани клинични изпитвания обаче не е намерена повишена честота на реакциите на свръхчувствителност.

В много редки случаи, особено в началото на лечението, се съобщава за грипоподобни симптоми, свързани с лечението с епоетин бета, като втрисане, студени тръпки, главоболие,

болки в крайниците, неразположение и/или болка в костите. Тези реакции са били слаби или умерени и са отзвучали след няколко часа или дни.

В едно контролирано клинично изпитване с епоетин алфа или дарбепоедин алфа, честотата на инсулт се съобщава като честа.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Терапевтичната граница на NeoRecormon е много широка. Дори и при много високи серумни нива, не са наблюдавани симптоми на отравяне.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антианемично средство; АТС код: B03XA01

Механизъм на действие

Еритропоедин е гликопротеин, който стимулира образуването на еритроцити от прекурсори на стволовите клетки. Той действа като фактор, стимулиращ митозата, и като хормон на диференциацията.

Епоетин бета, активното вещество на NeoRecormon, е идентичен по аминокиселинен и въглехидратен състав с еритропоедина, който е изолиран от урината на пациенти с анемия.

Биологичната ефикасност на епоетин бета е доказана след интравенозно и подкожно приложение на различни животински модели *in vivo* (нормални и уремични плъхове, полицитемични мишки, кучета). След приложение на епоетин бета се повишават броят на еритроцитите, стойностите на хемоглобина и броят на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на ⁵⁹Fe.

Повишено инкорпориране на ³H-тимидин в еритроидни ядрени клетки от слезка е наблюдавано *in vitro* (култура от миши клетки от слезка) след инкубиране с епоетин бета.

Изследванията на клетъчни култури от клетки от човешки костен мозък показват, че епоетин бета стимулира еритропоезата специфично и не повлиява левкопоезата. Не е открито цитотоксично действие на епоетин бета върху костен мозък или човешки кожни клетки.

Сред приложение на единична доза епоетин бета не са наблюдавани ефекти върху поведението и локомоторната активност на мишки и върху циркулаторната и респираторната функция на кучета.

Клинична ефикасност и безопасност

В едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, които не са на диализа, с диабет тип 2 и нива на хемоглобина ≤ 11 g/dL, пациентите са получавали или лечение с дарбепоедин алфа до таргетни нива на хемоглобина 13 g/dL, или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не отговаря на основната цел да покаже намаление на риска от смъртност от всякакви причини, сърдечно-съдова заболяемост или терминална бъбречна недостатъчност (ТБН). Анализът на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следния коефициент на риска (95 % ДИ): смърт 1,05 (0,92 - 1,21), инсулт 1,92 (1,38, - 2,68), застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) 0,89

(0,74 - 1,08), миокарден инфаркт (МИ) 0,96 (0,75 - 1,23), хоспитализация по повод исхемия на миокарда 0,84 (0,55 - 1,27), ТБН 1,02 (0,87 - 1,18).

Извършени са сборни *post hoc* анализи на клинични проучвания със ССЕ при пациенти с ХБН (които са на диализа, не са на диализа, имат или нямат диабет). Наблюдавана е тенденция към повишен риск от обща смъртност, сърдечносъдови и мозъчносъдови събития, свързани с по-високи кумулативни дози ССЕ, независимо от наличието или отсъствието на диабет или диализа (вж. точки 4.2 и 4.4).

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на редица туморни клетки.

В пет големи контролирани клинични изпитвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са били двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания и едно е било отворено клинично изпитване. При две от изпитванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от клиничните изпитвания е била >13 g/dl. При останалите три изпитвания тя е била 12-14 g/dl. В отвореното клинично изпитване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани изпитвания коефициентът на риск за общата преживяемост е вариал между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват устойчива необяснима статистически значимо повишена смъртност при пациентите с анемия, свързана с различни чести видове рак, които са получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост в клиничните изпитвания не може да се обясни задоволително с разликата в честотата на тромбозата и свързаните усложнения между групата, лекувана с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролната група.

Мета-анализ, основан на данни при отделните пациенти, който включва данни от всички 12 контролирани клинични изпитвания, провеждани с NeoRecormon (n=2301) при пациенти с анемия, свързана с рак, показва обща точка за коефициент на риск за преживяемост, оценена на 1,13 в полза на контролите (95 % ДИ 0,87; 1,46). При пациенти с хемоглобин ≤ 10 g/dl (n=899) на изходно ниво общата точка за коефициент на риск за преживяемост е оценена на 0,98 (95 % ДИ 0,68 до 1,40). Повишен относителен риск за тромбоемболични събития е наблюдаван в общата популация (RR 1,62, 95 % ДИ: 1,13, 2,31).

Извършен е също и анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 пациенти с рак (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без терапия), участващи в 53 контролирани клинични изпитвания, които включват няколко епоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава оценка на коефициент на риска 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00; 1,12; 53 клинични изпитвания и 13 933 пациенти), а при пациентите с рак, получавали химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97; 1,11; 38 клинични изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също и значимо повишен относителен риск за тромбоемболични събития при пациентите с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В много редки случаи е наблюдавана поява на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела със или без чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) по време на rHuEPO терапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните изследвания при здрави доброволци и уремични пациенти са показали, че времето на полуелиминиране на интравенозно приложен епоетин бета е между 4 и 12 часа и че обемът на разпределение съответства на един до два пъти плазмения обем. Аналогични резултати са намерени при опити върху уремични и нормални плъхове.

След подкожно приложение на епоетин бета на уремични пациенти протрахираната резорбция води до плато на серумната концентрация, като максималната концентрация се достига след средно 12 - 28 часа. Терминалният полуживот е по-дълъг след интравенозно приложение, средно 13 - 28 часа.

Бионаличността на епоетин бета след подкожно приложение е между 23 и 42 % в сравнение с интравенозното приложение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и репродуктивна токсичност.

Проучване за карциногенност с хомоложен еритропоетин при мишки не е показало признаци на пролиферативен или туморогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Урея,
Натриев хлорид,
Полисорбат 20,
Натриев дихидроген фосфат дихидрат,
Динатриев фосфат додекахидрат,
Калциев хлорид дихидрат,
Глицин,
L-Левцин,
L-Изолевцин,
L-Треонин,
L-Глутаминова киселина,
L-Фенилаланин,
Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторната употреба пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява на стайна температура (не по-висока от 25°C) еднократно за период от най-много 3 дни.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с капачка на върха и глава на буталото (тефлонизирана гума) с игла за инжекции (27G1/2). Всяка спринцовка съдържа 0,3 ml разтвор. Опаковки с по 1 предварително напълнена спринцовка и 1 игла, или 6 предварително напълнени спринцовки и 6 игли.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Най-напред си измийте ръцете!

1. Извадете една спринцовка от опаковката и проверете дали разтворът е бистър, безцветен и практически без видими частици. Свалете капачето от спринцовката.
2. Извадете една игла от опаковката, закрепете я на спринцовката и свалете защитното капаче от иглата.
3. Изгонете въздуха от спринцовката и иглата като държите спринцовката отвесно и леко натискате буталото нагоре. Продължете да натискате буталото, докато в спринцовката остане предписаното количество NeoRecormon.
4. Почистете кожата на мястото на инжектиране с тампонче със спирт. Образувайте кожна гънка чрез зашиване на кожата между палеца и показалеца. Като държите спринцовката близо до иглата, въведете иглата в кожната гънка с бързо и решително действие. Инжектирайте разтвора на NeoRecormon. Извадете бързо иглата и натиснете мястото на инжектиране със сух стерилен тампон.

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/031/029 - 030

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 юли 1997 г.

Дата на последно подновяване: 16 юли 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NeoRecormon 3 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка с 0,3 ml разтвор съдържа 3 000 международни единици (IU), съответстващи на 24,9 микрограма епоетин бета (*epoetin beta*)* (рекомбинантен човешки еритропоетин).

Един ml инжекционен разтвор съдържа 10 000 IU епоетин бета.

*произведен в овариални клетки на китайски хамстер посредством рекомбинантна ДНК технология.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Фенилаланин (до 0,3 mg/спринцовка)

Натрий (по-малко от 1 mmol/спринцовка)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Безцветен, бистър до слабо опалесциращ разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

NeoRecormon е показан за:

- Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при възрастни и деца.
- Профилактика на анемия при недоносени деца с тегло при раждането от 750 до 1500 g и гестационна възраст под 34 седмици.
- Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които получават химиотерапия.
- Повишаване на добива на автоложна кръв от пациенти в програма за автохемотрансфузия.

Употребата му при това показание трябва да бъде съобразена със съобщенията за повишен риск от тромбоемболични събития. Лечението трябва да се прилага само при пациенти с умерена анемия (Hb 10 - 13 g/dl [6,21 mmol/l – 8,07 mmol/l], без недостиг на желязо), ако не са възможни кръвоконсервиращи процедури или те са недостатъчни при планирана голяма операция, изискваща голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жените или 5 или повече единици за мъжете). Вижте точка 5.1

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с NeoRecormon трябва да се започне от лекар с опит в лечението на споменатите по-горе показания. Тъй като в отделни случаи са наблюдавани анафилактични реакции, препоръчва се първата доза да се приложи под лекарско наблюдение.

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни и деца с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. NeoRecormon трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се увеличи хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не са на хемодиализа, за да се избегне пункцирането на периферни вени. При интравенозно приложение разтворът трябва да се инжектира в продължение на приблизително 2 минути, напр. при пациенти на хемодиализа през артерио-венозната фистула в края на диализата.

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Указания за съответно коригиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно коригиране на дозата според указанията. Ако скоростта на повишение на хемоглобина е по-голяма от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се повиши и приближава 12 g/dl (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25 %. Ако нивото на хемоглобина продължи да се повишава, лечението трябва да се преустанови докато нивото започне да се понижава, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително 25 % от предишната прилагана доза.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена ефективна доза на NeoRecormon за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията, като се поддържа концентрация на хемоглобина по-ниска или равна на 12 g/dl (7,45 mmol/l).

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на NeoRecormon при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. При пациенти, при които хемоглобинът се повлиява слабо от NeoRecormon, трябва да се помисли за алтернативно обяснение на слабия отговор (вж. точки 4.4 и 5.1).

При наличие на хипертония или сърдечносъдово, мозъчно-съдово или периферно съдово заболяване, седмичното увеличение на Hb и таргетния Hb трябва да се определят индивидуално, като се има предвид клиничната картина.

Лечението с NeoRecormon се разделя на два етапа.

1. Коригираща фаза

- Подкожно приложение

Началната доза е 3 x 20 IU/kg телесно тегло на седмица. Дозировката може да се увеличава през 4 седмици с 3 x 20 IU/kg и седмично, ако увеличението на Hb не е адекватно (< 0,25 g/dl на седмица).

Седмичната доза може също да се раздели на дневни дози.

- Интравенозно приложение

Началната доза е 3 x 40 IU/kg телесно тегло на седмица. Дозата може да бъде увеличена след 4 седмици до 80 IU/kg -три пъти седмично- и ако се налага по-нататъшно увеличение, то трябва да става с 20 IU/kg, три пъти седмично, през месец.

И при двата начина на приложение максималната доза не трябва да надвишава 720 IU/kg на седмица.

2. Поддържаща фаза

За да се поддържа Hb между 10 и 20 g/dl, дозата първоначално се намалява на половина от прилаганото преди това количество. След това дозата се приспособява на интервали от една или две седмици индивидуално за пациента (поддържаща доза).

В случай на подкожно приложение седмичната доза може да се даде с една инжекция седмично или да се раздели на три до седем пъти седмично. Пациентите, които са стабилни при схема на прилагане веднъж седмично, може да преминат към приложение веднъж на две седмици. В този случай може да се наложи повишение на дозата.

Резултатите от клиничните изпитвания при деца са показали, че средно, колкото по-млад е пациентът, толкова по-висока доза NeoRescomon е необходима. Въпреки това препоръчителната схема на приложение трябва да се спазва, тъй като индивидуалният отговор не може да се предвиди.

Лечението с NeoRescomon обикновено е продължително. То обаче може да се прекъсне, ако е необходимо, по всяко време. Данните от схемата на приложение веднъж седмично се основава на клинични изпитвания с продължителност на лечението от 24 седмици.

Профилактика на анемия при недоносени деца

Разтворът се прилага подкожно в дози 3 x 250 IU/kg т.т. на седмица. Малко е вероятно недоносените деца, на които вече е била прелята кръв преди началото на лечение с NeoRescomon, да получат такава полза, както децата без кръвопреливане. Препоръчителната продължителност на лечението е 6 седмици.

Лечение на симптоматична анемия, индуцирана от химиотерапия при пациенти с рак

NeoRescomon трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (напр. при концентрация на хемоглобин ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последиците от анемията може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент.

Седмичната доза може да се даде като една инжекция или да се раздели на 3 до 7 дози седмично.

Препоръчителната начална доза е 30 000 IU седмично (съответстваща на приблизително 450 IU/kg телесно тегло седмично, изчислено въз основа на пациент със средно тегло).

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Указания за съответно коригиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

Ако след 4-седмично лечение стойността на хемоглобина се повиши с поне 1 g/dl (0,62 mmol/l), използваната доза трябва да продължи да се прилага. Ако стойността на хемоглобина не се повиши с поне 1 g/dl (0,62 mmol/l), трябва да се помисли за удвояване на седмичната доза. Ако след 8-седмично лечение стойността на хемоглобина не се повиши с поне 1 g/dl (0,62 mmol/l), малко е вероятно да се получи отговор и лечението трябва да се преустанови. Лечението трябва да продължи до 4 седмици след края на химиотерапията.

Максималната доза не трябва да надхвърля 60 000 IU седмично.

След достигане на терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да се поддържа хемоглобина на това ниво. Трябва да се има предвид подходящо титриране на дозата.

Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50 %. Лечението с NeoRecormon трябва временно да се преустанови, ако нивата на хемоглобина надхвърлят 13 g/dl (8,1 mmol/l). Терапията трябва да се поднови с доза приблизително 25 % по-ниска от предишната след спадане на нивата на хемоглобина до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-ниски.

Ако повишението на хемоглобина надхвърля 2 g/dl (1,3 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза на NeoRecormon за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Лечение за увеличаване количеството на автоложната кръв

Разтворът се прилага интравенозно за приблизително 2 минути или подкожно.

NeoRecormon се прилага два пъти седмично в продължение на 4 седмици. В случаите, когато хематокритът на пациента позволява вземане на кръв, т.е. хематокритът е $\geq 33\%$, NeoRecormon се прилага в края на вземането на кръв.

През целия период на лечение не трябва да се надхвърля хематокрит от 48 %.

Дозата трябва да се определя от хирургическия екип индивидуално за всеки пациент като функция от необходимото количество кръв, което трябва да се вземе предварително, и ендогенния резерв на червени кръвни клетки:

1. Необходимото количество кръв, което трябва да се вземе предварително, зависи от очакваните кръвни загуби, евентуалното използване на кръвоконсервиращи процедури и физикалното състояние на пациента.
Това количество трябва да бъде количеството, което се очаква, че ще бъде достатъчно, за да се избегне преливането на хомоложна кръв.
Необходимото количество на предварително взетата кръв се изразява в единици, като една единица в номограмата е еквивалентна на 180 ml червени кръвни клетки.
2. Способността да се даде кръв зависи предимно от кръвния обем на пациента и от изходния хематокрит. Двата показателя определят ендогенния резерв на червени кръвни клетки, който може да се изчисли по следната формула:

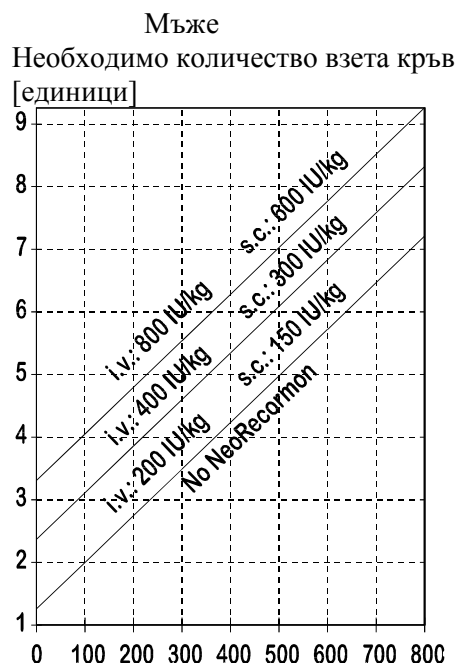
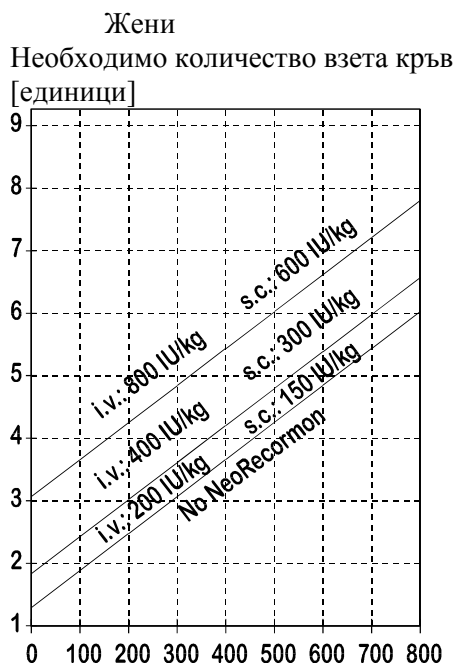
Ендогенен резерв на червени кръвни клетки = $\text{кръвен обем [ml]} \times (\text{хематокрит} - 33) \div 100$

Жени: $\text{кръвен обем [ml]} = 41 \text{ [ml/kg]} \times \text{телесно тегло [kg]} + 1\,200 \text{ [ml]}$

Мъже: $\text{кръвен обем [ml]} = 44 \text{ [ml/kg]} \times \text{телесно тегло [kg]} + 1\,600 \text{ [ml]}$

(телесно тегло $\geq 45 \text{ kg}$)

Показанията за лечение с NeoResormon и единичната доза трябва да се определят от необходимото количество предварително взета кръв и ендогенния резерв на червени кръвни клетки според следните графики:



Ендогенен резерв на червени кръвни клетки [ml]

Ендогенен резерв на червени кръвни клетки [ml]

Така определената единична доза се прилага два пъти седмично в продължение на 4 седмици. Максималната доза не трябва да надхвърля 1 600 IU/kg телесно тегло за седмица при интравенозно приложение и 1 200 IU/kg телесно тегло за седмица при подкожно приложение.

Начин на приложение

NeoResormon в предварително напълнена спринцовка е готов за употреба. Може да се инжектират само разтвори, които са бистри или слабо опалесциращи, безцветни и практически не съдържат видими частици.

NeoResormon в предварително напълнена спринцовка е стерил продукт, но не съдържа консерванти. При никакви обстоятелства не трябва да се прилага повече от една доза с една спринцовка; лекарственият продукт е само за еднократна употреба.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Лошо контролирана хипертония.

При показанието „повишаване на добива на автоложна кръв”: миокарден инфаркт или инсулт, прекарани един месец преди лечението, нестабилна стенокардия, повишен риск от тромбоза на дълбоките вени, като анамнеза за венозна тромбоемболична болест.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

NeoResormon трябва да се прилага внимателно при наличие на рефрактерна анемия с излишък на бласти в трансформация, при епилепсия, тромбоцитоза и хронична чернодробна недостатъчност. Трябва да се изключи недостиг на фолиева киселина и витамин B₁₂, тъй като това намалява ефективността на NeoResormon.

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на NeoRecormon при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, тъй като е възможно високите кумулативни дози епоетин да са свързани с повишен риск от смъртност, сериозни сърдечносъдови и мозъчносъдови събития. При пациенти със слабо повлияване на хемоглобина от епоетини, трябва да се помисли за алтернативно обяснение на слабия отговор (вж. точки 4.2 и 5.1).

За да се осигури ефективна еритропоеза, трябва да се оценява съдържанието на желязо при всички пациенти преди и по време на лечението, като може да се наложи допълнително лечение с желязо, проведено в съответствие с терапевтичните указания.

Силно изразеното претоварване с алуминий, дължащо се на лечението на бъбречната недостатъчност, може да компрометира ефективността на NeoRecormon.

Показанието на NeoRecormon за лечение на пациенти с нефросклероза, които още не са поставени на диализа, трябва да се определи индивидуално, тъй като не може със сигурност да се изключи възможност за ускоряване на прогресирането на бъбречната недостатъчност.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК)

При лечение с еритропоетини, включително NeoRecormon, се съобщава за ЧАЧКК, причинена от неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела. Доказана е кръстосана реактивност на тези антитела към всички еритропоетинови протеини и пациенти със съмнение или с потвърдено наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин не трябва да преминават към лечение с NeoRecormon (вж. точка 4.8).

ЧАЧКК при пациенти с хепатит С

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити, се налага незабавно прекратяване на лечението с епоетин и изследване за антиеритропоетинови антитела. Има съобщени случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при едновременно прилагане на епоетин. Епоетините не са одобрени за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

Проследяване на артериалното налягане

Може да се наблюдава повишено артериално налягане или влошаване на налична хипертония, особено в случаи на бързо повишение на хематокрита. Това повишение на артериалното налягане може да се лекува с лекарствени продукти. Ако повишението на артериалното налягане не може да се лекува медикаментозно, се препоръчва временно прекъсване на лечението с NeoRecormon. Особено в началото на терапията се препоръчва редовно проследяване на артериалното налягане, включително и между сеансите на диализата. Може да се появи хипертонична криза с енцефалопатия-подобни симптоми, които налагат незабавен преглед от лекар и интензивни медицински грижи. Особено внимание трябва да се обръща на внезапна пробуждаща мигреноподобна болка в главата като възможен предупредителен признак.

Хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност по време на лечение с NeoRecormon може да има умерено доза-зависимо повишение на броя на тромбоцитите в референтните граници, особено след интравенозно приложение. То намалява при продължаване на терапията. Препоръчва се броят на тромбоцитите да се проследява редовно през първите 8 седмици на лечението.

Концентрация на хемоглобина

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност не трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, надхвърляща горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. По време на клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития или мозъчно-съдови събития, включително инсулт, когато средства, стимулиращи еритропоезата (CCE), са прилагани при таргетни нива на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не са показали значителна полза, която да се дължи на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

При недоносени деца може да се наблюдава слабо повишение на броя на тромбоцитите, особено до ден 12-14 от живота и поради това тромбоцитите трябва редовно да се проследяват.

Ефекти върху туморния растеж

Епоетините представляват растежни фактори, които стимулират предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори може да са експресирани върху повърхността на различни туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува загриженост, че епоетините може да стимулират растежа на тумори. При няколко контролирани клинични изпитвания не е доказано, че епоетините подобряват общата преживяемост или намаляват риска от прогресиране на тумора при пациенти с анемия, свързана с рак.

При контролирани клинични изпитвания с употребата на NeoRecormon и други средства, стимулиращи еритропоезата (CSE) е доказано:

- скъсяване на времето до прогресиране при пациенти с напреднал рак на главата и шията, получаващи лъчелечение, когато се прилагат до таргетно ниво на хемоглобина над 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- намаление на общата преживяемост и повишаване на смъртността, отдавана на прогресиране на заболяването на 4 месеца, при пациенти с метастазирал рак на гърдата, получаващи химиотерапия, когато се прилагат до таргетно ниво на хемоглобина от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишен риск от смърт, когато се прилагат до таргетно ниво на хемоглобина от 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване, които не получават нито химиотерапия, нито лъчелечение. CSE не са показани за употреба при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при определени клинични обстоятелства контролирането на анемията при пациенти с рак чрез преливане на кръв трябва да се предпочита като начин на лечение. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да се основава на оценка на съотношението полза-риск с участието на всеки отделен пациент, като трябва да се вземе предвид конкретния клиничен контекст. Факторите, които трябва да се вземат под внимание при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий; степента на анемия; очакваната преживяемост; условията, при които е лекуван пациентът и неговите предпочитания (вж. точка 5.1).

Може да се наблюдава повишение на артериалното налягане, което трябва да се лекува медикаментозно. Поради това се препоръчва мониториране на артериалното налягане, особено в началната фаза на лечението при пациенти с рак.

Броят на тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват през определен период от време при пациенти с ракови заболявания.

При пациенти в *програма за автохемотрансфузия* може да има повишение на броя на тромбоцитите, предимно в референтните граници. Поради това се препоръчва при тези пациенти броят на тромбоцитите да се определя най-малко веднъж седмично. При повишение на тромбоцитите с повече от $150 \times 10^9/l$ или ако тромбоцитите се повишат над референтните граници, лечението с NeoRecormon трябва да се преустанови.

При недоносени бебета не може да се изключи потенциалния риск еритропоетин да причини ретинопатия, затова е необходимо повишено внимание и решението за лечение на недоносено бебе трябва да бъде балансирано спрямо потенциалната полза и риск от това лечение и наличните алтернативни възможности.

При пациенти с *хронична бъбречна недостатъчност* в хода на лечението с NeoRescormon често се налага повишение на дозата на хепарина по време на хемодиализа, поради повишения хематокрит. Възможно е запущване на диализната система, ако хепаринизацията не е оптимална.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, изложени на риск от тромбоза на шънта трябва да се обмисли възможността за ранна ревизия на шънта и профилактика на тромбозата чрез приемане на ацетилсалицилова киселина например.

Нивата на серумния калий и фосфат трябва да се проследяват внимателно по време на лечение с NeoRescormon. Има съобщения за увеличение на калия при някои уремични пациенти, получаващи NeoRescormon, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка. Ако се установи повишено или повишаващо се ниво на калия, трябва да се обмисли преустановяване на приложението на NeoRescormon до коригиране на нивото.

При употребата на NeoRescormon в програмата за автохемотрансфузия трябва да се имат предвид официалните указания за принципите при вземане на кръв, по-специално:

- само пациенти с хематокрит ≥ 33 % (хемоглобин ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l]) трябва да дават кръв;
- трябва да се обърне специално внимание на пациенти с тегло под 50 kg;
- единичният обем взета кръв не трябва да надхвърля приблизително 12 % от изчисления кръвен обем на пациента.

Лечението трябва да се запази за пациенти, за които се счита, че е особено важно да се избегне преливането на хомоложна кръв, като се има предвид преценката риск/полза при преливане на хомоложна кръв.

Злоупотреба

Злоупотребата от здрави лица може да доведе до прекомерно увеличение на хематокрита. Това може да бъде свързано с животозастрашаващи усложнения на сърдечносъдовата система.

Помощни вещества

NeoRescormon в предварително напълнена спринцовка съдържа до 0,3 mg фенилаланин във всяка спринцовка като помощно вещество. Това трябва да се има предвид при пациенти с тежка форма на фенилкетонурия.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

Проследяемост на NeoRescormon

За да се подобри проследяемостта на средствата, стимулиращи еритропоезата (CCE), търговското име на прилаганото CCE трябва ясно да се впише (или обяви) в картоната на пациента.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клиничните резултати, получени досега, не показват никакво взаимодействие на NeoRescormon с други лекарствени продукти.

Опитите с животни са показали, че епоетин бета не повишава миелотоксичността на цитостатиците като етопозид, цисплатин, циклофосфамид и флуороурацил.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Бременност

За епоетин бета липсват клинични данни за експозиция по време на бременност. Необходимо е повишено внимание, когато се предписва на бременни жени.

Кърмене

Не е известно дали епоетин бета се екскретира в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с епоетин бета, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с епоетин бета за жената.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

NeoRecormon не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Въз основа на резултати от клинични изпитвания, включващи 1 725 пациенти, се очаква приблизително 8 % от пациентите, лекувани с NeoRecormon, да получат нежелани реакции.

Анемични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Най-честата нежелана лекарствена реакция по време на лечение с NeoRecormon е повишаване на артериалното налягане или влошаване на налична хипертония, особено при бързо покачване на хематокрита (вж. точка 4.4). Може да възникнат хипертонични кризи с енцефалопатия-подобни симптоми (напр. главоболие и объркано състояние, сензомоторни нарушения – като нарушения на речта или нарушение на походката – до тонично-клонични гърчове), включително и при пациенти с иначе нормално или ниско артериално налягане (вж. точка 4.4).

Може да възникне шънтова тромбоза, особено при пациенти със склонност към хипотония или с усложнения на артерио-венозната фистула (напр. стенози, аневризми), вж. точка 4.4. В повечето случаи, се наблюдава понижаване на стойностите на серумния феритин едновременно с увеличение на хематокрита (вж. точка 4.4). Освен това, в изолирани случаи е наблюдавано преходно повишение на нивата на серумния калий и фосфат (вж. точка 4.4).

В отделни случаи се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетин антитела, свързана с лечението с NeoRecormon. В случай, че се диагностицира анти-еритропоетин антитяло медирана ЧАЧК, терапията с NeoRecormon трябва да се преустанови и пациентите трябва да преминат към лечение с друг еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 1 по-долу.

Пациенти с онкологични заболявания

Главоболие, свързано с лечението с епоетин бета, и хипертония, която може да се лекува медикаментозно, са чести нежелани реакции (вж. точка 4.4).

При някои пациенти се наблюдава понижаване на стойностите на серумното желязо (вж. точка 4.4).

Клиничните изпитвания са показали по-висока честота на тромбоемболични събития при пациенти с рак, лекувани с NeoRecormon, в сравнение с нелекувани контроли или плацебо. При пациенти, лекувани с NeoRecormon, тази честота е 7 % в сравнение с 4 % при контролите. Това не е свързано с повишение на смъртността от тромбоемболични събития в сравнение с контролите.

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 2 по-долу.

Пациенти в програма за автохемотрансфузия на автоложна кръв

Съобщава се, че пациентите в програма за автохемотрансфузия на автоложна кръв показват малко по-висока честота на тромбоемболични събития. Не е установена обаче причинно-следствена връзка с лечението с NeoRecormon.

По време на плацебо-контролирани клинични изпитвания временният недостиг на желязо е бил по-изразен при пациентите, лекувани с NeoRecormon, отколкото при контролите (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 3 по-долу.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени според системо-органен клас по MedDRA и категория по честота.

Категориите по честота са определени с помощта на следната конвенция:

много чести ($>1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$); много редки ($<1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции, свързани с лечението с NeoRecormon в контролирани клинични изпитвания при пациенти с ХБН

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Съдови нарушения	Хипертония	Чести
	Хипертонична криза	Нечести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Шънтова тромбоза	Редки
	Тромбоцитоза	Много редки

Таблица 2: Нежелани реакции, свързани с лечението с NeoRecormon в контролирани клинични изпитвания при пациенти с онкологични заболявания

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Съдови нарушения	Хипертония	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоемболично събитие	Чести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести

Таблица 3: Нежелани реакции, свързани с лечението с NeoRecormon в контролирани клинични изпитвания при пациенти в програма за автохемотрансфузия на автоложна кръв

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести

Недоносени кърмачета

Понижението на стойностите на серумния феритин е много често (вж. точка 4.4).

Описание на избрани нежелани реакции

Рядко може да се появят кожни реакции, свързани с лечението с епоетин бета, като обрив, сърбеж, уртикария или реакции на мястото на инжектиране. В много редки случаи са докладвани анафилактични реакции, свързани с лечението с епоетин бета. При контролирани клинични изпитвания обаче не е намерена повишена честота на реакциите на свръхчувствителност.

В много редки случаи, особено в началото на лечението, се съобщава за грипоподобни симптоми, свързани с лечението с епоетин бета, като втрисане, студени тръпки, главоболие,

болки в крайниците, неразположение и/или болка в костите. Тези реакции са били слаби или умерени и са отзвучали след няколко часа или дни.

В едно контролирано клинично изпитване с епоетин алфа или дарбепоедин алфа, честотата на инсулт се съобщава като честа.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Терапевтичната граница на NeoRecormon е много широка. Дори и при много високи серумни нива, не са наблюдавани симптоми на отравяне.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антианемично средство; АТС код: B03XA01

Механизъм на действие

Еритропоетин е гликопротеин, който стимулира образуването на еритроцити от прекурсори на стволовите клетки. Той действа като фактор, стимулиращ митозата, и като хормон на диференциацията.

Епоетин бета, активното вещество на NeoRecormon, е идентичен по аминокиселинен и въглехидратен състав с еритропоетина, който е изолиран от урината на пациенти с анемия.

Биологичната ефикасност на епоетин бета е доказана след интравенозно и подкожно приложение на различни животински модели *in vivo* (нормални и уремични плъхове, полицитемични мишки, кучета). След приложение на епоетин бета се повишават броят на еритроцитите, стойностите на хемоглобина и броят на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на ⁵⁹Fe.

Повишено инкорпориране на ³H-тимидин в еритроидни ядрени клетки от слезка е наблюдавано *in vitro* (култура от миши клетки от слезка) след инкубиране с епоетин бета.

Изследванията на клетъчни култури от клетки от човешки костен мозък показват, че епоетин бета стимулира еритропоезата специфично и не повлиява левкопоезата. Не е открито цитотоксично действие на епоетин бета върху костен мозък или човешки кожни клетки.

Сред приложение на единична доза епоетин бета не са наблюдавани ефекти върху поведението и локомоторната активност на мишки и върху циркулаторната и респираторната функция на кучета.

Клинична ефикасност и безопасност

В едно рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, които не са на диализа, с диабет тип 2 и нива на хемоглобина ≤ 11 g/dL, пациентите са получавали или лечение с дарбепоедин алфа до таргетни нива на хемоглобина 13 g/dL, или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не отговаря на основната цел да покаже намаление на риска от смъртност от всякакви причини, сърдечно-съдова заболяемост или терминална бъбречна недостатъчност (ТБН). Анализът на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следния коефициент на риска (95 % ДИ): смърт 1,05 (0,92 - 1,21), инсулт 1,92 (1,38, - 2,68), застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) 0,89

(0,74 - 1,08), миокарден инфаркт (МИ) 0,96 (0,75 - 1,23), хоспитализация по повод исхемия на миокарда 0,84 (0,55 - 1,27), ТБН 1,02 (0,87 - 1,18).

Извършени са сборни *post hoc* анализи на клинични проучвания със ССЕ при пациенти с ХБН (които са на диализа, не са на диализа, имат или нямат диабет). Наблюдавана е тенденция към повишен риск от обща смъртност, сърдечносъдови и мозъчносъдови събития, свързани с по-високи кумулативни дози ССЕ, независимо от наличието или отсъствието на диабет или диализа (вж. точки 4.2 и 4.4).

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на редица туморни клетки.

В пет големи контролирани клинични изпитвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са били двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания и едно е било отворено клинично изпитване. При две от изпитванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от клиничните изпитвания е била >13 g/dl. При останалите три изпитвания тя е била 12-14 g/dl. В отвореното клинично изпитване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани изпитвания коефициентът на риск за общата преживяемост е вариал между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват устойчива необяснима статистически значимо повишена смъртност при пациентите с анемия, свързана с различни чести видове рак, които са получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост в клиничните изпитвания не може да се обясни задоволително с разликата в честотата на тромбозата и свързаните усложнения между групата, лекувана с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролната група.

Мета-анализ, основан на данни при отделните пациенти, който включва данни от всички 12 контролирани клинични изпитвания, провеждани с NeoRecormon (n=2301) при пациенти с анемия, свързана с рак, показва обща точка за коефициент на риск за преживяемост, оценена на 1,13 в полза на контролите (95 % ДИ 0,87; 1,46). При пациенти с хемоглобин ≤ 10 g/dl (n=899) на изходно ниво общата точка за коефициент на риск за преживяемост е оценена на 0,98 (95 % ДИ 0,68 до 1,40). Повишен относителен риск за тромбоемболични събития е наблюдаван в общата популация (RR 1,62, 95 % ДИ: 1,13, 2,31).

Извършен е също и анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 пациенти с рак (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без терапия), участващи в 53 контролирани клинични изпитвания, които включват няколко епоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава оценка на коефициент на риска 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00; 1,12; 53 клинични изпитвания и 13 933 пациенти), а при пациентите с рак, получавали химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97; 1,11; 38 клинични изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също и значимо повишен относителен риск за тромбоемболични събития при пациентите с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В много редки случаи е наблюдавана поява на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела със или без чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) по време на rHuEPO терапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните изследвания при здрави доброволци и уремични пациенти са показали, че времето на полуелиминиране на интравенозно приложен епоетин бета е между 4 и 12 часа и че обемът на разпределение съответства на един до два пъти плазмения обем. Аналогични резултати са намерени при опити върху уремични и нормални плъхове.

След подкожно приложение на епоетин бета на уремични пациенти протрахираната резорбция води до плато на серумната концентрация, като максималната концентрация се достига след средно 12 - 28 часа. Терминалният полуживот е по-дълъг след интравенозно приложение, средно 13 - 28 часа.

Бионаличността на епоетин бета след подкожно приложение е между 23 и 42 % в сравнение с интравенозното приложение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и репродуктивна токсичност.

Проучване за карциногенност с хомоложен еритропоетин при мишки не е показало признаци на пролиферативен или туморогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Урея,
Натриев хлорид,
Полисорбат 20,
Натриев дихидроген фосфат дихидрат,
Динатриев фосфат додекахидрат,
Калциев хлорид дихидрат,
Глицин,
L-Левцин,
L-Изолевцин,
L-Треонин,
L-Глутаминова киселина,
L-Фенилаланин,
Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторната употреба пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява на стайна температура (не по-висока от 25°C) еднократно за период от най-много 3 дни.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с капачка на върха и глава на буталото (тефлонизирана гума) с игла за инжекции (27G1/2). Всяка спринцовка съдържа 0,3 ml разтвор. Опаковки с по 1 предварително напълнена спринцовка и 1 игла, или 6 предварително напълнени спринцовки и 6 игли.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Най-напред си измийте ръцете!

1. Извадете една спринцовка от опаковката и проверете дали разтворът е бистър, безцветен и практически без видими частици. Свалете капачето от спринцовката.
2. Извадете една игла от опаковката, закрепете я на спринцовката и свалете защитното капаче от иглата.
3. Изгонете въздуха от спринцовката и иглата като държите спринцовката отвесно и леко натискате буталото нагоре. Продължете да натискате буталото, докато в спринцовката остане предписаното количество NeoRecormon.
4. Почистете кожата на мястото на инжектиране с тампонче със спирт. Образувайте кожна гънка чрез зашиване на кожата между палеца и показалеца. Като държите спринцовката близо до иглата, въведете иглата в кожната гънка с бързо и решително действие. Инжектирайте разтвора на NeoRecormon. Извадете бързо иглата и натиснете мястото на инжектиране със сух стерилен тампон.

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/031/031 - 032

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 юли 1997 г.

Дата на последно подновяване: 16 юли 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NeoRecormon 4 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка с 0,3 ml разтвор съдържа 4 000 международни единици (IU), съответстващи на 33,2 микрограма епоетин бета (*epoetin beta*)* (рекомбинантен човешки еритропоетин).

Един ml инжекционен разтвор съдържа 13 333 IU епоетин бета.

*произведен в овариални клетки на китайски хамстер посредством рекомбинантна ДНК технология.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Фенилаланин (до 0,3 mg/спринцовка)

Натрий (по-малко от 1 mmol/спринцовка)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Безцветен, бистър до слабо опалесциращ разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

NeoRecormon е показан за:

- Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при възрастни и деца.
- Профилактика на анемия при недоносени деца с тегло при раждането от 750 до 1 500 g и гестационна възраст под 34 седмици.
- Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които получават химиотерапия.
- Повишаване на добива на автоложна кръв от пациенти в програма за автохемотрансфузия.

Употребата му при това показание трябва да бъде съобразена със съобщенията за повишен риск от тромбоемболични събития. Лечението трябва да се прилага само при пациенти с умерена анемия (Hb 10 - 13 g/dl [6,21 mmol/l – 8,07 mmol/l], без недостиг на желязо), ако не са възможни кръвоконсервиращи процедури или те са недостатъчни при планирана голяма операция, изискваща голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жените или 5 или повече единици за мъжете). Вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с NeoRecormon трябва да се започне от лекар с опит в лечението на споменатите по-горе показания. Тъй като в отделни случаи са наблюдавани анафилактични реакции, препоръчва се първата доза да се приложи под лекарско наблюдение.

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни и деца с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. NeoRecormon трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се увеличи хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не са на хемодиализа, за да се избегне пункцирането на периферни вени. При интравенозно приложение разтворът трябва да се инжектира в продължение на приблизително 2 минути, напр. при пациенти на хемодиализа през артерио-венозната фистула в края на диализата.

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Указания за съответно коригиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно коригиране на дозата според указанията. Ако скоростта на повишение на хемоглобина е по-голяма от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се повиши и приближава 12 g/dl (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25 %. Ако нивото на хемоглобина продължи да се повишава, лечението трябва да се преустанови докато нивото започне да се понижава, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително 25 % от предишната прилагана доза.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена ефективна доза на NeoRecormon за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията, като се поддържа концентрация на хемоглобина по-ниска или равна на 12 g/dl (7,45 mmol/l).

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на NeoRecormon при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. При пациенти, при които хемоглобинът се повлиява слабо от NeoRecormon, трябва да се помисли за алтернативно обяснение на слабия отговор (вж. точки 4.4 и 5.1).

При наличие на хипертония или сърдечносъдово, мозъчно-съдово или периферно съдово заболяване, седмичното увеличение на Hb и таргетния Hb трябва да се определят индивидуално, като се има предвид клиничната картина.

Лечението с NeoRecormon се разделя на два етапа.

1. Коригираща фаза

- Подкожно приложение

Началната доза е 3 x 20 IU/kg телесно тегло на седмица. Дозировката може да се увеличава през 4 седмици с 3 x 20 IU/kg и седмично, ако увеличението на Hb не е адекватно (< 0,25 g/dl на седмица).

Седмичната доза може също да се раздели на дневни дози.

- Интравенозно приложение

Началната доза е 3 x 40 IU/kg телесно тегло на седмица. Дозата може да бъде увеличена след 4 седмици до 80 IU/kg -три пъти седмично- и ако се налага по-нататъшно увеличение, то трябва да става с 20 IU/kg, три пъти седмично, през месец.

И при двата начина на приложение максималната доза не трябва да надвишава 720 IU/kg на седмица.

2. Поддържаща фаза

За да се поддържа Hb между 10 и 20 g/dl, дозата първоначално се намалява на половина от прилаганото преди това количество. След това дозата се приспособява на интервали от една или две седмици индивидуално за пациента (поддържаща доза).

В случай на подкожно приложение седмичната доза може да се даде с една инжекция седмично или да се раздели на три до седем пъти седмично. Пациентите, които са стабилни при схема на прилагане веднъж седмично, може да преминат към приложение веднъж на две седмици. В този случай може да се наложи повишение на дозата.

Резултатите от клиничните изпитвания при деца са показали, че средно, колкото по-млад е пациентът, толкова по-висока доза NeoRescomon е необходима. Въпреки това препоръчителната схема на приложение трябва да се спазва, тъй като индивидуалният отговор не може да се предвиди.

Лечението с NeoRescomon обикновено е продължително. То обаче може да се прекъсне, ако е необходимо, по всяко време. Данните от схемата на приложение веднъж седмично се основава на клинични изпитвания с продължителност на лечението от 24 седмици.

Профилактика на анемия при недоносени деца

Разтворът се прилага подкожно в дози 3 x 250 IU/kg т.т. на седмица. Малко е вероятно недоносените деца, на които вече е била прелята кръв преди началото на лечение с NeoRescomon, да получат такава полза, както децата без кръвопреливане. Препоръчителната продължителност на лечението е 6 седмици.

Лечение на симптоматична анемия, индуцирана от химиотерапия при пациенти с рак

NeoRescomon трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (напр. при концентрация на хемоглобин ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последиците от анемията може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент.

Седмичната доза може да се даде като една инжекция или да се раздели на 3 до 7 дози седмично.

Препоръчителната начална доза е 30 000 IU седмично (съответстваща на приблизително 450 IU/kg телесно тегло седмично, изчислено въз основа на пациент със средно тегло).

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Указания за съответно коригиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

Ако след 4-седмично лечение стойността на хемоглобина се повиши с поне 1 g/dl (0,62 mmol/l), използваната доза трябва да продължи да се прилага. Ако стойността на хемоглобина не се повиши с поне 1 g/dl (0,62 mmol/l), трябва да се помисли за удвояване на седмичната доза. Ако след 8-седмично лечение стойността на хемоглобина не се повиши с поне 1 g/dl (0,62 mmol/l), малко е вероятно да се получи отговор и лечението трябва да се преустанови. Лечението трябва да продължи до 4 седмици след края на химиотерапията.

Максималната доза не трябва да надхвърля 60 000 IU седмично.

След достигане на терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да се поддържа хемоглобина на това ниво. Трябва да се има предвид подходящо титриране на дозата.

Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50 %. Лечението с NeoRecormon трябва временно да се преустанови, ако нивата на хемоглобина надхвърлят 13 g/dl (8,1 mmol/l). Терапията трябва да се поднови с доза приблизително 25 % по-ниска от предишната след спадане на нивата на хемоглобина до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-ниски.

Ако повишението на хемоглобина надхвърля 2 g/dl (1,3 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза на NeoRecormon за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Лечение за увеличаване количеството на автоложната кръв

Разтворът се прилага интравенозно за приблизително 2 минути или подкожно.

NeoRecormon се прилага два пъти седмично в продължение на 4 седмици. В случаите, когато хематокритът на пациента позволява вземане на кръв, т.е. хематокритът е ≥ 33 %, NeoRecormon се прилага в края на вземането на кръв.

През целия период на лечение не трябва да се надхвърля хематокрит от 48 %.

Дозата трябва да се определя от хирургическия екип индивидуално за всеки пациент като функция от необходимото количество кръв, което трябва да се вземе предварително, и ендогенния резерв на червени кръвни клетки:

1. Необходимото количество кръв, което трябва да се вземе предварително, зависи от очакваните кръвни загуби, евентуалното използване на кръвоконсервиращи процедури и физикалното състояние на пациента.
Това количество трябва да бъде количеството, което се очаква, че ще бъде достатъчно, за да се избегне преливането на хомоложна кръв.
Необходимото количество на предварително взетата кръв се изразява в единици, като една единица в номограмата е еквивалентна на 180 ml червени кръвни клетки.
2. Способността да се даде кръв зависи предимно от кръвния обем на пациента и от изходния хематокрит. Двата показателя определят ендогенния резерв на червени кръвни клетки, който може да се изчисли по следната формула:

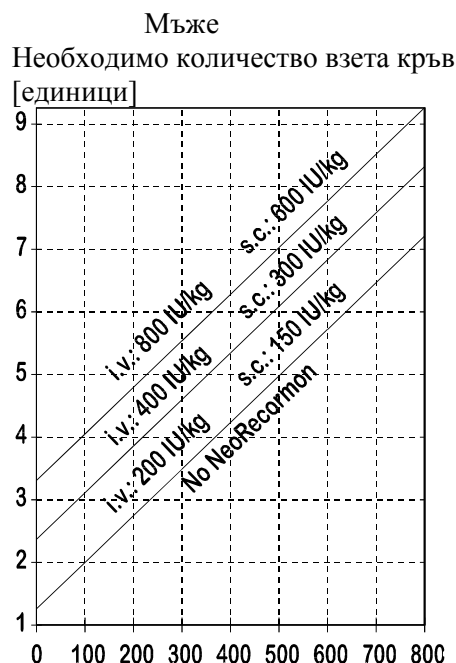
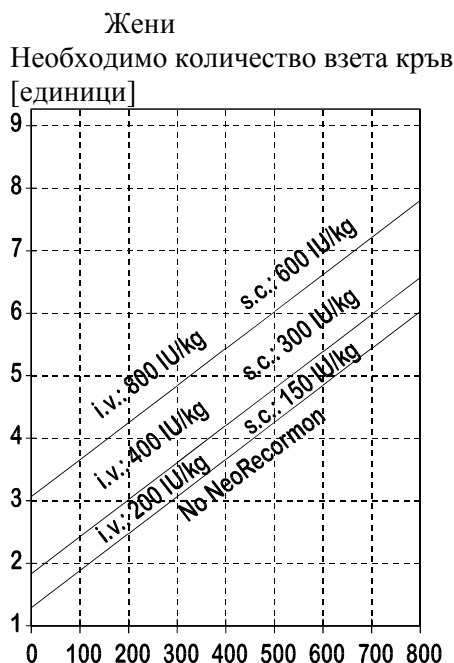
Ендогенен резерв на червени кръвни клетки = $\text{кръвен обем [ml]} \times (\text{хематокрит} - 33) \div 100$

Жени: $\text{кръвен обем [ml]} = 41 \text{ [ml/kg]} \times \text{телесно тегло [kg]} + 1\,200 \text{ [ml]}$

Мъже: $\text{кръвен обем [ml]} = 44 \text{ [ml/kg]} \times \text{телесно тегло [kg]} + 1\,600 \text{ [ml]}$

(телесно тегло ≥ 45 kg)

Показанията за лечение с NeoRescomon и единичната доза трябва да се определят от необходимото количество предварително взета кръв и ендогенния резерв на червени кръвни клетки според следните графики:



Ендогенен резерв на червени кръвни клетки [ml]

Ендогенен резерв на червени кръвни клетки [ml]

Така определената единична доза се прилага два пъти седмично в продължение на 4 седмици. Максималната доза не трябва да надхвърля 1 600 IU/kg телесно тегло за седмица при интравенозно приложение и 1 200 IU/kg телесно тегло за седмица при подкожно приложение.

Начин на приложение

NeoRescomon в предварително напълнена спринцовка е готов за употреба. Може да се инжектират само разтвори, които са бистри или слабо опалесциращи, безцветни и практически не съдържат видими частици.

NeoRescomon в предварително напълнена спринцовка е стерилен продукт, но не съдържа консерванти. При никакви обстоятелства не трябва да се прилага повече от една доза с една спринцовка; лекарственият продукт е само за еднократна употреба.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Лошо контролирана хипертония.

При показанието „повишаване на добива на автоложна кръв”: миокарден инфаркт или инсулт, прекарани един месец преди лечението, нестабилна стенокардия, повишен риск от тромбоза на дълбоките вени, като анамнеза за венозна тромбоемболична болест.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

NeoRescomon трябва да се прилага внимателно при наличие на рефрактерна анемия с излишък на бласти в трансформация, при епилепсия, тромбоцитоза и хронична чернодробна недостатъчност. Трябва да се изключи недостиг на фолиева киселина и витамин B₁₂, тъй като това намалява ефективността на NeoRescomon.

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на NeoRecormon при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, тъй като е възможно високите кумулативни дози епоетин да са свързани с повишен риск от смъртност, сериозни сърдечносъдови и мозъчносъдови събития. При пациенти със слабо повлияване на хемоглобина от епоетини, трябва да се помисли за алтернативно обяснение на слабия отговор (вж. точки 4.2 и 5.1).

За да се осигури ефективна еритропоеза, трябва да се оценява съдържанието на желязо при всички пациенти преди и по време на лечението, като може да се наложи допълнително лечение с желязо, проведено в съответствие с терапевтичните указания.

Силно изразеното претоварване с алуминий, дължащо се на лечението на бъбречната недостатъчност, може да компрометира ефективността на NeoRecormon.

Показанието на NeoRecormon за лечение на пациенти с нефросклероза, които още не са поставени на диализа, трябва да се определи индивидуално, тъй като не може със сигурност да се изключи възможност за ускоряване на прогресирането на бъбречната недостатъчност.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК)

При лечение с еритропоетини, включително NeoRecormon, се съобщава за ЧАЧКК, причинена от неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела. Доказана е кръстосана реактивност на тези антитела към всички еритропоетинови протеини и пациенти със съмнение или с потвърдено наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин не трябва да преминават към лечение с NeoRecormon (вж. точка 4.8).

ЧАЧКК при пациенти с хепатит С

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити, се налага незабавно прекратяване на лечението с епоетин и изследване за антиеритропоетинови антитела. Има съобщени случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при едновременно прилагане на епоетин. Епоетините не са одобрени за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

Проследяване на артериалното налягане

Може да се наблюдава повишено артериално налягане или влошаване на налична хипертония, особено в случаи на бързо повишение на хематокрита. Това повишение на артериалното налягане може да се лекува с лекарствени продукти. Ако повишението на артериалното налягане не може да се лекува медикаментозно, се препоръчва временно прекъсване на лечението с NeoRecormon. Особено в началото на терапията се препоръчва редовно проследяване на артериалното налягане, включително и между сеансите на диализата. Може да се появи хипертонична криза с енцефалопатия-подобни симптоми, които налагат незабавен преглед от лекар и интензивни медицински грижи. Особено внимание трябва да се обръща на внезапна пробуждаща мигреноподобна болка в главата като възможен предупредителен признак.

Хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност по време на лечение с NeoRecormon може да има умерено доза-зависимо повишение на броя на тромбоцитите в референтните граници, особено след интравенозно приложение. То намалява при продължаване на терапията. Препоръчва се броят на тромбоцитите да се проследява редовно през първите 8 седмици на лечението.

Концентрация на хемоглобина

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност не трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, надхвърляща горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. По време на клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития или мозъчно-съдови събития, включително инсулт, когато средства, стимулиращи еритропоезата (CCE), са прилагани при таргетни нива на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не са показали значителна полза, която да се дължи, на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

При недоносени деца може да се наблюдава слабо повишение на броя на тромбоцитите, особено до ден 12-14 от живота и поради това тромбоцитите трябва редовно да се проследяват.

Ефекти върху туморния растеж

Епоетините представляват растежни фактори, които стимулират предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори може да са експресирани върху повърхността на различни туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува загриженост, че епоетините може да стимулират растежа на тумори. При няколко контролирани клинични изпитвания не е доказано, че епоетините подобряват общата преживяемост или намаляват риска от прогресиране на тумора при пациенти с анемия, свързана с рак.

При контролирани клинични изпитвания с употребата на NeoRecormon и други средства, стимулиращи еритропоезата (CSE) е доказано:

- скъсяване на времето до прогресиране при пациенти с напреднал рак на главата и шията, получаващи лъчелечение, когато се прилагат до таргетно ниво на хемоглобина над 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- намаление на общата преживяемост и повишаване на смъртността, отдавана на прогресиране на заболяването на 4 месеца, при пациенти с метастазирал рак на гърдата, получаващи химиотерапия, когато се прилагат до таргетно ниво на хемоглобина от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишен риск от смърт, когато се прилагат до таргетно ниво на хемоглобина от 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване, които не получават нито химиотерапия, нито лъчелечение. CSE не са показани за употреба при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при определени клинични обстоятелства контролирането на анемията при пациенти с рак чрез преливане на кръв трябва да се предпочита като начин на лечение. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да се основава на оценка на съотношението полза-риск с участието на всеки отделен пациент, като трябва да се вземе предвид конкретния клиничен контекст. Факторите, които трябва да се вземат под внимание при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий; степента на анемия; очакваната преживяемост; условията, при които е лекуван пациентът и неговите предпочитания (вж. точка 5.1).

Може да се наблюдава повишение на артериалното налягане, което трябва да се лекува медикаментозно. Поради това се препоръчва мониториране на артериалното налягане, особено в началната фаза на лечението при пациенти с рак.

Броят на тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват през определен период от време при пациенти с ракови заболявания.

При пациенти в *програма за автохемотрансфузия* може да има повишение на броя на тромбоцитите, предимно в референтните граници. Поради това се препоръчва при тези пациенти броят на тромбоцитите да се определя най-малко веднъж седмично. При повишение на тромбоцитите с повече от $150 \times 10^9/l$ или ако тромбоцитите се повишат над референтните граници, лечението с NeoRecormon трябва да се преустанови.

При недоносени бебета не може да се изключи потенциалния риск еритропоетин да причини ретинопатия, затова е необходимо повишено внимание и решението за лечение на недоносено бебе трябва да бъде балансирано спрямо потенциалната полза и риск от това лечение и наличните алтернативни възможности.

При пациенти с *хронична бъбречна недостатъчност* в хода на лечението с NeoRescormon често се налага повишение на дозата на хепарина по време на хемодиализа, поради повишения хематокрит. Възможно е запущване на диализната система, ако хепаринизацията не е оптимална.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, изложени на риск от тромбоза на шънта трябва да се обмисли възможността за ранна ревизия на шънта и профилактика на тромбозата чрез приемане на ацетилсалицилова киселина например.

Нивата на серумния калий и фосфат трябва да се проследяват внимателно по време на лечение с NeoRescormon. Има съобщения за увеличение на калия при някои уремични пациенти, получаващи NeoRescormon, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка. Ако се установи повишено или повишаващо се ниво на калия, трябва да се обмисли преустановяване на приложението на NeoRescormon до коригиране на нивото.

При употребата на NeoRescormon в програмата за автохемотрансфузия трябва да се имат предвид официалните указания за принципите при вземане на кръв, по-специално:

- само пациенти с хематокрит $\geq 33\%$ (хемоглобин ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l]) трябва да дават кръв;
- трябва да се обърне специално внимание на пациенти с тегло под 50 kg;
- единичният обем взета кръв не трябва да надхвърля приблизително 12 % от изчисления кръвен обем на пациента.

Лечението трябва да се запази за пациенти, за които се счита, че е особено важно да се избегне преливането на хомоложна кръв, като се има предвид преценката риск/полза при преливане на хомоложна кръв.

Злоупотреба

Злоупотребата от здрави лица може да доведе до прекомерно увеличение на хематокрита. Това може да бъде свързано с животозастрашаващи усложнения на сърдечносъдовата система.

Помощни вещества

NeoRescormon в предварително напълнена спринцовка съдържа до 0,3 mg фенилаланин във всяка спринцовка като помощно вещество. Това трябва да се има предвид при пациенти с тежка форма на фенилкетонурия.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

Проследяемост на NeoRescormon

За да се подобри проследяемостта на средствата, стимулиращи еритропоезата (CCE), търговското име на прилаганото CCE трябва ясно да се впише (или обяви) в картоната на пациента.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клиничните резултати, получени досега, не показват никакво взаимодействие на NeoRescormon с други лекарствени продукти.

Опитите с животни са показали, че епоетин бета не повишава миелотоксичността на цитостатиците като етопозид, цисплатин, циклофосфамид и флуороурацил.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Бременност

За епоетин бета липсват клинични данни за експозиция по време на бременност. Необходимо е повишено внимание, когато се предписва на бременни жени.

Кърмене

Не е известно дали епоетин бета се екскретира в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с епоетин бета, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с епоетин бета за жената.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

NeoRecormon не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Въз основа на резултати от клинични изпитвания, включващи 1 725 пациенти, се очаква приблизително 8 % от пациентите, лекувани с NeoRecormon, да получат нежелани реакции.

Анемични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Най-честата нежелана лекарствена реакция по време на лечение с NeoRecormon е повишаване на артериалното налягане или влошаване на налична хипертония, особено при бързо покачване на хематокрита (вж. точка 4.4). Може да възникнат хипертонични кризи с енцефалопатия-подобни симптоми (напр. главоболие и объркано състояние, сензомоторни нарушения – като нарушения на речта или нарушение на походката – до тонично-клонични гърчове), включително и при пациенти с иначе нормално или ниско артериално налягане (вж. точка 4.4).

Може да възникне шънтова тромбоза, особено при пациенти със склонност към хипотония или с усложнения на артерио-венозната фистула (напр. стенози, аневризми), вж. точка 4.4. В повечето случаи, се наблюдава понижаване на стойностите на серумния феритин едновременно с увеличение на хематокрита (вж. точка 4.4). Освен това, в изолирани случаи е наблюдавано преходно повишение на нивата на серумния калий и фосфат (вж. точка 4.4).

В отделни случаи се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетин антитела, свързана с лечението с NeoRecormon. В случай, че се диагностицира анти-еритропоетин антитяло медирана ЧАЧК, терапията с NeoRecormon трябва да се преустанови и пациентите трябва да преминат към лечение с друг еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 1 по-долу.

Пациенти с онкологични заболявания

Главоболие, свързано с лечението с епоетин бета, и хипертония, която може да се лекува медикаментозно, са чести нежелани реакции (вж. точка 4.4).

При някои пациенти се наблюдава понижаване на стойностите на серумното желязо (вж. точка 4.4).

Клиничните изпитвания са показали по-висока честота на тромбоемболични събития при пациенти с рак, лекувани с NeoRecormon, в сравнение с нелекувани контроли или плацебо. При пациенти, лекувани с NeoRecormon, тази честота е 7 % в сравнение с 4 % при контролите. Това не е свързано с повишение на смъртността от тромбоемболични събития в сравнение с контролите.

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 2 по-долу.

Пациенти в програма за автохемотрансфузия на автоложна кръв

Съобщава се, че пациентите в програма за автохемотрансфузия на автоложна кръв показват малко по-висока честота на тромбоемболични събития. Не е установена обаче причинно-следствена връзка с лечението с NeoRecormon.

По време на плацебо-контролирани клинични изпитвания временният недостиг на желязо е бил по-изразен при пациентите, лекувани с NeoRecormon, отколкото при контролите (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 3 по-долу.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени според системо-органен клас по MedDRA и категория по честота.

Категориите по честота са определени с помощта на следната конвенция:

много чести ($>1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$); много редки ($<1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции, свързани с лечението с NeoRecormon в контролирани клинични изпитвания при пациенти с ХБН

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Съдови нарушения	Хипертония Хипертонична криза	Чести Нечести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Шънтова тромбоза Тромбоцитоза	Редки Много редки

Таблица 2: Нежелани реакции, свързани с лечението с NeoRecormon в контролирани клинични изпитвания при пациенти с онкологични заболявания

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Съдови нарушения	Хипертония	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоемболично събитие	Чести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести

Таблица 3: Нежелани реакции, свързани с лечението с NeoRecormon в контролирани клинични изпитвания при пациенти в програма за автохемотрансфузия на автоложна кръв

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести

Недоносени кърмачета

Понижението на стойностите на серумния феритин е много често (вж. точка 4.4).

Описание на избрани нежелани реакции

Рядко може да се появят кожни реакции, свързани с лечението с епоетин бета, като обрив, сърбеж, уртикария или реакции на мястото на инжектиране. В много редки случаи са докладвани анафилактични реакции, свързани с лечението с епоетин бета. При контролирани клинични изпитвания обаче не е намерена повишена честота на реакциите на свръхчувствителност.

В много редки случаи, особено в началото на лечението, се съобщава за грипоподобни симптоми, свързани с лечението с епоетин бета, като втрисане, студени тръпки, главоболие,

болки в крайниците, неразположение и/или болка в костите. Тези реакции са били слаби или умерени и са отзвучали след няколко часа или дни.

В едно контролирано клинично изпитване с епоетин алфа или дарбепоедин алфа, честотата на инсулт се съобщава като честа.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Терапевтичната граница на NeoRecormon е много широка. Дори и при много високи серумни нива, не са наблюдавани симптоми на отравяне.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антианемично средство; АТС код: B03XA01

Механизъм на действие

Еритропоетин е гликопротеин, който стимулира образуването на еритроцити от прекурсори на стволовите клетки. Той действа като фактор, стимулиращ митозата, и като хормон на диференциацията.

Епоетин бета, активното вещество на NeoRecormon, е идентичен по аминокиселинен и въглехидратен състав с еритропоетина, който е изолиран от урината на пациенти с анемия.

Биологичната ефикасност на епоетин бета е доказана след интравенозно и подкожно приложение на различни животински модели *in vivo* (нормални и уремични плъхове, полицитемични мишки, кучета). След приложение на епоетин бета се повишават броят на еритроцитите, стойностите на хемоглобина и броят на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на ⁵⁹Fe.

Повишено инкорпориране на ³H-тимидин в еритроидни ядрени клетки от слезка е наблюдавано *in vitro* (култура от миши клетки от слезка) след инкубиране с епоетин бета.

Изследванията на клетъчни култури от клетки от човешки костен мозък показват, че епоетин бета стимулира еритропоезата специфично и не повлиява левкопоезата. Не е открито цитотоксично действие на епоетин бета върху костен мозък или човешки кожни клетки.

Сред приложение на единична доза епоетин бета не са наблюдавани ефекти върху поведението и локомоторната активност на мишки и върху циркулаторната и респираторната функция на кучета.

Клинична ефикасност и безопасност

В едно рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, които не са на диализа, с диабет тип 2 и нива на хемоглобина ≤ 11 g/dL, пациентите са получавали или лечение с дарбепоедин алфа до таргетни нива на хемоглобина 13 g/dL, или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не отговаря на основната цел да покаже намаление на риска от смъртност от всякакви причини, сърдечно-съдова заболяемост или терминална бъбречна недостатъчност (ТБН). Анализът на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следния коефициент на риска (95 % ДИ): смърт 1,05 (0,92 - 1,21), инсулт 1,92 (1,38, - 2,68), застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) 0,89

(0,74 - 1,08), миокарден инфаркт (МИ) 0,96 (0,75 - 1,23), хоспитализация по повод исхемия на миокарда 0,84 (0,55 - 1,27), ТБН 1,02 (0,87 - 1,18).

Извършени са сборни *post hoc* анализи на клинични проучвания със ССЕ при пациенти с ХБН (които са на диализа, не са на диализа, имат или нямат диабет). Наблюдавана е тенденция към повишен риск от обща смъртност, сърдечносъдови и мозъчносъдови събития, свързани с по-високи кумулативни дози ССЕ, независимо от наличието или отсъствието на диабет или диализа (вж. точки 4.2 и 4.4).

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на редица туморни клетки.

В пет големи контролирани клинични изпитвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са били двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания и едно е било отворено клинично изпитване. При две от изпитванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от клиничните изпитвания е била >13 g/dl. При останалите три изпитвания тя е била 12-14 g/dl. В отвореното клинично изпитване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани изпитвания коефициентът на риск за общата преживяемост е вариал между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват устойчива необяснима статистически значимо повишена смъртност при пациентите с анемия, свързана с различни чести видове рак, които са получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост в клиничните изпитвания не може да се обясни задоволително с разликата в честотата на тромбозата и свързаните усложнения между групата, лекувана с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролната група.

Мета-анализ, основан на данни при отделните пациенти, който включва данни от всички 12 контролирани клинични изпитвания, провеждани с NeoRecormon ($n=2301$) при пациенти с анемия, свързана с рак, показва обща точка за коефициент на риск за преживяемост, оценена на 1,13 в полза на контролите (95 % ДИ 0,87; 1,46). При пациенти с хемоглобин ≤ 10 g/dl ($n=899$) на изходно ниво общата точка за коефициент на риск за преживяемост е оценена на 0,98 (95 % ДИ 0,68 до 1,40). Повишен относителен риск за тромбоемболични събития е наблюдаван в общата популация (RR 1,62, 95 % ДИ: 1,13, 2,31).

Извършен е също и анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 пациенти с рак (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без терапия), участващи в 53 контролирани клинични изпитвания, които включват няколко епоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава оценка на коефициент на риска 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00; 1,12; 53 клинични изпитвания и 13 933 пациенти), а при пациентите с рак, получавали химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97; 1,11; 38 клинични изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също и значимо повишен относителен риск за тромбоемболични събития при пациентите с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В много редки случаи е наблюдавана поява на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела със или без чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) по време на rHuEPO терапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните изследвания при здрави доброволци и уремични пациенти са показали, че времето на полуелиминиране на интравенозно приложен епоетин бета е между 4 и 12 часа и че обемът на разпределение съответства на един до два пъти плазмения обем. Аналогични резултати са намерени при опити върху уремични и нормални плъхове.

След подкожно приложение на епоетин бета на уремични пациенти протрахираната резорбция води до плато на серумната концентрация, като максималната концентрация се достига след средно 12 - 28 часа. Терминалният полуживот е по-дълъг след интравенозно приложение, средно 13 - 28 часа.

Бионаличността на епоетин бета след подкожно приложение е между 23 и 42 % в сравнение с интравенозното приложение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и репродуктивна токсичност.

Проучване за карциногенност с хомоложен еритропоетин при мишки не е показало признаци на пролиферативен или туморогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Урея,
Натриев хлорид,
Полисорбат 20,
Натриев дихидроген фосфат дихидрат,
Динатриев фосфат додекахидрат,
Калциев хлорид дихидрат,
Глицин,
L-Левцин,
L-Изолевцин,
L-Треонин,
L-Глутаминова киселина,
L-Фенилаланин,
Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторната употреба пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява на стайна температура (не по-висока от 25°C) еднократно за период от най-много 3 дни.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с капачка на върха и глава на буталото (тефлонизирана гума) с игла за инжекции (27G1/2). Всяка спринцовка съдържа 0,3 ml разтвор. Опаковки с по 1 предварително напълнена спринцовка и 1 игла, или 6 предварително напълнени спринцовки и 6 игли.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Най-напред си измийте ръцете!

1. Извадете една спринцовка от опаковката и проверете дали разтворът е бистър, безцветен и практически без видими частици. Свалете капачето от спринцовката.
2. Извадете една игла от опаковката, закрепете я на спринцовката и свалете защитното капаче от иглата.
3. Изгонете въздуха от спринцовката и иглата като държите спринцовката отвесно и леко натискате буталото нагоре. Продължете да натискате буталото, докато в спринцовката остане предписаното количество NeoRecormon.
4. Почистете кожата на мястото на инжектиране с тампонче със спирт. Образувайте кожна гънка чрез зашиване на кожата между палеца и показалеца. Като държите спринцовката близо до иглата, въведете иглата в кожната гънка с бързо и решително действие. Инжектирайте разтвора на NeoRecormon. Извадете бързо иглата и натиснете мястото на инжектиране със сух стерилен тампон.

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/031/041 - 042

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 юли 1997 г.

Дата на последно подновяване: 16 юли 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NeoRecormon 5 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка с 0,3 ml разтвор съдържа 5 000 международни единици (IU), съответстващи на 41,5 микрограма епоетин бета (*epoetin beta*)* (рекомбинантен човешки еритропоетин).

Един ml инжекционен разтвор съдържа 16 667 IU епоетин бета.

*произведен в овариални клетки на китайски хамстер посредством рекомбинантна ДНК технология.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Фенилаланин (до 0,3 mg/спринцовка)

Натрий (по-малко от 1 mmol/спринцовка)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Безцветен, бистър до слабо опалесциращ разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

NeoRecormon е показан за:

- Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при възрастни и деца.
- Профилактика на анемия при недоносени деца с тегло при раждането от 750 до 1 500 g и гестационна възраст под 34 седмици.
- Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които получават химиотерапия.
- Повишаване на добива на автоложна кръв от пациенти в програма за автохемотрансфузия.

Употребата му при това показание трябва да бъде съобразена със съобщенията за повишен риск от тромбоемболични събития. Лечението трябва да се прилага само при пациенти с умерена анемия (Hb 10 - 13 g/dl [6,21 mmol/l – 8,07 mmol/l], без недостиг на желязо), ако не са възможни кръвоконсервиращи процедури или те са недостатъчни при планирана голяма операция, изискваща голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жените или 5 или повече единици за мъжете). Вижте точка 5.1

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с NeoRecormon трябва да се започне от лекар с опит в лечението на споменатите по-горе показания. Тъй като в отделни случаи са наблюдавани анафилактични реакции, препоръчва се първата доза да се приложи под лекарско наблюдение.

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни и деца с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. NeoRecormon трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се увеличи хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не са на хемодиализа, за да се избегне пункцирането на периферни вени. При интравенозно приложение разтворът трябва да се инжектира в продължение на приблизително 2 минути, напр. при пациенти на хемодиализа през артерио-венозната фистула в края на диализата.

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Указания за съответно коригиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно коригиране на дозата според указанията. Ако скоростта на повишение на хемоглобина е по-голяма от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се повиши и приближава 12 g/dl (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25 %. Ако нивото на хемоглобина продължи да се повишава, лечението трябва да се преустанови докато нивото започне да се понижава, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително 25 % от предишната прилагана доза.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена ефективна доза на NeoRecormon за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията, като се поддържа концентрация на хемоглобина по-ниска или равна на 12 g/dl (7,45 mmol/l).

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на NeoRecormon при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. При пациенти, при които хемоглобинът се повлиява слабо от NeoRecormon, трябва да се помисли за алтернативно обяснение на слабия отговор (вж. точки 4.4 и 5.1).

При наличие на хипертония или сърдечносъдово, мозъчно-съдово или периферно съдово заболяване, седмичното увеличение на Hb и таргетния HB трябва да се определят индивидуално, като се има предвид клиничната картина.

Лечението с NeoRecormon се разделя на два етапа.

1. Коригираща фаза

- Подкожно приложение

Началната доза е 3 x 20 IU/kg телесно тегло на седмица. Дозировката може да се увеличава през 4 седмици с 3 x 20 IU/kg и седмично, ако увеличението на Hb не е адекватно (< 0,25 g/dl на седмица).

Седмичната доза може също да се раздели на дневни дози.

- Интравенозно приложение

Началната доза е 3 x 40 IU/kg телесно тегло на седмица. Дозата може да бъде увеличена след 4 седмици до 80 IU/kg -три пъти седмично- и ако се налага по-нататъшно увеличение, то трябва да става с 20 IU/kg, три пъти седмично, през месец.

И при двата начина на приложение максималната доза не трябва да надвишава 720 IU/kg на седмица.

2. Поддържаща фаза

За да се поддържа Hb между 10 и 20 g/dl, дозата първоначално се намалява на половина от прилаганото преди това количество. След това дозата се приспособява на интервали от една или две седмици индивидуално за пациента (поддържаща доза).

В случай на подкожно приложение седмичната доза може да се даде с една инжекция седмично или да се раздели на три до седем пъти седмично. Пациентите, които са стабилни при схема на прилагане веднъж седмично, може да преминат към приложение веднъж на две седмици. В този случай може да се наложи повишение на дозата.

Резултатите от клиничните изпитвания при деца са показали, че средно, колкото по-млад е пациентът, толкова по-висока доза NeoRescomon е необходима. Въпреки това препоръчителната схема на приложение трябва да се спазва, тъй като индивидуалният отговор не може да се предвиди.

Лечението с NeoRescomon обикновено е продължително. То обаче може да се прекъсне, ако е необходимо, по всяко време. Данните от схемата на приложение веднъж седмично се основава на клинични изпитвания с продължителност на лечението от 24 седмици.

Профилактика на анемия при недоносени деца

Разтворът се прилага подкожно в дози 3 x 250 IU/kg т.т. на седмица. Малко е вероятно недоносените деца, на които вече е била прелята кръв преди началото на лечение с NeoRescomon, да получат такава полза, както децата без кръвопреливане. Препоръчителната продължителност на лечението е 6 седмици.

Лечение на симптоматична анемия, индуцирана от химиотерапия при пациенти с рак

NeoRescomon трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (напр. при концентрация на хемоглобин ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последиците от анемията може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент.

Седмичната доза може да се даде като една инжекция или да се раздели на 3 до 7 дози седмично.

Препоръчителната начална доза е 30 000 IU седмично (съответстваща на приблизително 450 IU/kg телесно тегло седмично, изчислено въз основа на пациент със средно тегло).

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Указания за съответно коригиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

Ако след 4-седмично лечение стойността на хемоглобина се повиши с поне 1 g/dl (0,62 mmol/l), използваната доза трябва да продължи да се прилага. Ако стойността на хемоглобина не се повиши с поне 1 g/dl (0,62 mmol/l), трябва да се помисли за удвояване на седмичната доза. Ако след 8-седмично лечение стойността на хемоглобина не се повиши с поне 1 g/dl (0,62 mmol/l), малко е вероятно да се получи отговор и лечението трябва да се преустанови. Лечението трябва да продължи до 4 седмици след края на химиотерапията.

Максималната доза не трябва да надхвърля 60 000 IU седмично.

След достигане на терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да се поддържа хемоглобина на това ниво. Трябва да се има предвид подходящо титриране на дозата.

Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50 %. Лечението с NeoRecormon трябва временно да се преустанови, ако нивата на хемоглобина надхвърлят 13 g/dl (8,1 mmol/l). Терапията трябва да се поднови с доза приблизително 25 % по-ниска от предишната след спадане на нивата на хемоглобина до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-ниски.

Ако повишението на хемоглобина надхвърля 2 g/dl (1,3 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза на NeoRecormon за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Лечение за увеличаване количеството на автоложната кръв

Разтворът се прилага интравенозно за приблизително 2 минути или подкожно.

NeoRecormon се прилага два пъти седмично в продължение на 4 седмици. В случаите, когато хематокритът на пациента позволява вземане на кръв, т.е. хематокритът е ≥ 33 %, NeoRecormon се прилага в края на вземането на кръв.

През целия период на лечение не трябва да се надхвърля хематокрит от 48 %.

Дозата трябва да се определя от хирургическия екип индивидуално за всеки пациент като функция от необходимото количество кръв, което трябва да се вземе предварително, и ендогенния резерв на червени кръвни клетки:

1. Необходимото количество кръв, което трябва да се вземе предварително, зависи от очакваните кръвни загуби, евентуалното използване на кръвоконсервиращи процедури и физикалното състояние на пациента.
Това количество трябва да бъде количеството, което се очаква, че ще бъде достатъчно, за да се избегне преливането на хомоложна кръв.
Необходимото количество на предварително взетата кръв се изразява в единици, като една единица в номограмата е еквивалентна на 180 ml червени кръвни клетки.
2. Способността да се даде кръв зависи предимно от кръвния обем на пациента и от изходния хематокрит. Двата показателя определят ендогенния резерв на червени кръвни клетки, който може да се изчисли по следната формула:

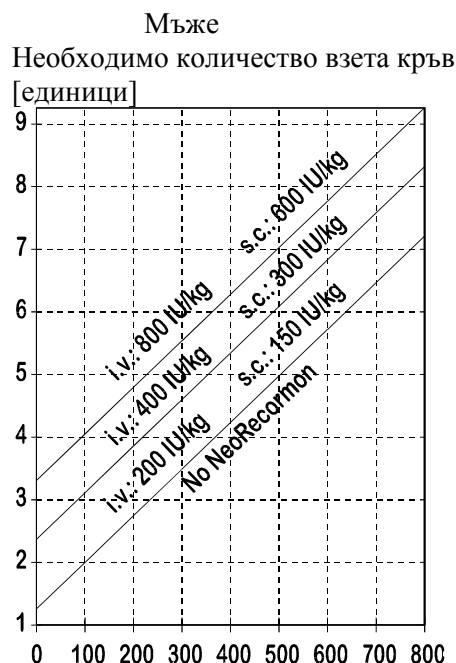
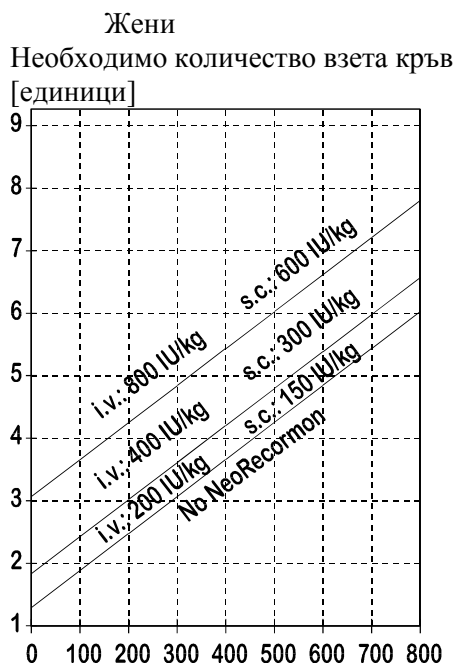
Ендогенен резерв на червени кръвни клетки = $\text{кръвен обем [ml]} \times (\text{хематокрит} - 33) \div 100$

Жени: $\text{кръвен обем [ml]} = 41 \text{ [ml/kg]} \times \text{телесно тегло [kg]} + 1\,200 \text{ [ml]}$

Мъже: $\text{кръвен обем [ml]} = 44 \text{ [ml/kg]} \times \text{телесно тегло [kg]} + 1\,600 \text{ [ml]}$

(телесно тегло ≥ 45 kg)

Показанията за лечение с NeoRescormon и единичната доза трябва да се определят от необходимото количество предварително взета кръв и ендогенния резерв на червени кръвни клетки според следните графики:



Ендогенен резерв на червени кръвни клетки [ml]

Ендогенен резерв на червени кръвни клетки [ml]

Така определената единична доза се прилага два пъти седмично в продължение на 4 седмици. Максималната доза не трябва да надхвърля 1 600 IU/kg телесно тегло за седмица при интравенозно приложение и 1 200 IU/kg телесно тегло за седмица при подкожно приложение.

Начин на приложение

NeoRescormon в предварително напълнена спринцовка е готов за употреба. Може да се инжектират само разтвори, които са бистри или слабо опалесциращи, безцветни и практически не съдържат видими частици.

NeoRescormon в предварително напълнена спринцовка е стерил продукт, но не съдържа консерванти. При никакви обстоятелства не трябва да се прилага повече от една доза с една спринцовка; лекарственият продукт е само за еднократна употреба.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Лошо контролирана хипертония.

При показанието „повишаване на добива на автоложна кръв”: миокарден инфаркт или инсулт, прекарани един месец преди лечението, нестабилна стенокардия, повишен риск от тромбоза на дълбоките вени, като анамнеза за венозна тромбоемболична болест.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

NeoRescormon трябва да се прилага внимателно при наличие на рефрактерна анемия с излишък на бласти в трансформация, при епилепсия, тромбоцитоза и хронична чернодробна недостатъчност. Трябва да се изключи недостиг на фолиева киселина и витамин B₁₂, тъй като това намалява ефективността на NeoRescormon.

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на NeoRecormon при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, тъй като е възможно високите кумулативни дози епоетин да са свързани с повишен риск от смъртност, сериозни сърдечносъдови и мозъчносъдови събития. При пациенти със слабо повлияване на хемоглобина от епоетини, трябва да се помисли за алтернативно обяснение на слабия отговор (вж. точки 4.2 и 5.1).

За да се осигури ефективна еритропоеза, трябва да се оценява съдържанието на желязо при всички пациенти преди и по време на лечението, като може да се наложи допълнително лечение с желязо, проведено в съответствие с терапевтичните указания.

Силно изразеното претоварване с алуминий, дължащо се на лечението на бъбречната недостатъчност, може да компрометира ефективността на NeoRecormon.

Показанието на NeoRecormon за лечение на пациенти с нефросклероза, които още не са поставени на диализа, трябва да се определи индивидуално, тъй като не може със сигурност да се изключи възможност за ускоряване на прогресирането на бъбречната недостатъчност.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК)

При лечение с еритропоетини, включително NeoRecormon, се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки, причинена от неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела. Доказана е кръстосана реактивност на тези антитела към всички еритропоетинови протеини и пациенти със съмнение или с потвърдено наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин не трябва да преминават към лечение с NeoRecormon (вж. точка 4.8).

ЧАЧКК при пациенти с хепатит С

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити, се налага незабавно прекратяване на лечението с епоетин и изследване за антиеритропоетинови антитела. Има съобщени случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при едновременно прилагане на епоетин. Епоетините не са одобрени за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

Проследяване на артериалното налягане

Може да се наблюдава повишено артериално налягане или влошаване на налична хипертония, особено в случаи на бързо повишение на хематокрита. Това повишение на артериалното налягане може да се лекува с лекарствени продукти. Ако повишението на артериалното налягане не може да се лекува медикаментозно, се препоръчва временно прекъсване на лечението с NeoRecormon. Особено в началото на терапията се препоръчва редовно проследяване на артериалното налягане, включително и между сеансите на диализата. Може да се появи хипертонична криза с енцефалопатия-подобни симптоми, които налагат незабавен преглед от лекар и интензивни медицински грижи. Особено внимание трябва да се обръща на внезапна пробуждаща мигреноподобна болка в главата като възможен предупредителен признак.

Хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност по време на лечение с NeoRecormon може да има умерено доза-зависимо повишение на броя на тромбоцитите в референтните граници, особено след интравенозно приложение. То намалява при продължаване на терапията. Препоръчва се броят на тромбоцитите да се проследява редовно през първите 8 седмици на лечението.

Концентрация на хемоглобина

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност не трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, надхвърляща горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. По време на клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития или мозъчно-съдови събития, включително инсулт, когато средства, стимулиращи еритропоезата (CCE), са прилагани при таргетни нива на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не са показали значителна полза, която да се дължи на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

При недоносени деца може да се наблюдава слабо повишение на броя на тромбоцитите, особено до ден 12-14 от живота и поради това тромбоцитите трябва редовно да се проследяват.

Ефекти върху туморния растеж

Епоетините представляват растежни фактори, които стимулират предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори може да са експресирани върху повърхността на различни туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува загриженост, че епоетините може да стимулират растежа на тумори. При няколко контролирани клинични изпитвания не е доказано, че епоетините подобряват общата преживяемост или намаляват риска от прогресиране на тумора при пациенти с анемия, свързана с рак.

При контролирани клинични изпитвания с употребата на NeoRecormon и други средства, стимулиращи еритропоезата (CSE) е доказано:

- скъсяване на времето до прогресиране при пациенти с напреднал рак на главата и шията, получаващи лъчелечение, когато се прилагат до таргетно ниво на хемоглобина над 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- намаление на общата преживяемост и повишаване на смъртността, отдавана на прогресиране на заболяването на 4 месеца, при пациенти с метастазирал рак на гърдата, получаващи химиотерапия, когато се прилагат до таргетно ниво на хемоглобина от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишен риск от смърт, когато се прилагат до таргетно ниво на хемоглобина от 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване, които не получават нито химиотерапия, нито лъчелечение. CSE не са показани за употреба при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при определени клинични обстоятелства контролирането на анемията при пациенти с рак чрез преливане на кръв трябва да се предпочита като начин на лечение. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да се основава на оценка на съотношението полза-риск с участието на всеки отделен пациент, като трябва да се вземе предвид конкретния клиничен контекст. Факторите, които трябва да се вземат под внимание при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий; степента на анемия; очакваната преживяемост; условията, при които е лекуван пациентът и неговите предпочитания (вж. точка 5.1).

Може да се наблюдава повишение на артериалното налягане, което трябва да се лекува медикаментозно. Поради това се препоръчва мониториране на артериалното налягане, особено в началната фаза на лечението при пациенти с рак.

Броят на тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват през определен период от време при пациенти с ракови заболявания.

При пациенти в *програма за автохемотрансфузия* може да има повишение на броя на тромбоцитите, предимно в референтните граници. Поради това се препоръчва при тези пациенти броят на тромбоцитите да се определя най-малко веднъж седмично. При повишение на тромбоцитите с повече от $150 \times 10^9/l$ или ако тромбоцитите се повишат над референтните граници, лечението с NeoRecormon трябва да се преустанови.

При недоносени бебета не може да се изключи потенциалния риск еритропоетин да причини ретинопатия, затова е необходимо повишено внимание и решението за лечение на недоносено бебе трябва да бъде балансирано спрямо потенциалната полза и риск от това лечение и наличните алтернативни възможности.

При пациенти с *хронична бъбречна недостатъчност* в хода на лечението с NeoRescormon често се налага повишение на дозата на хепарина по време на хемодиализа, поради повишения хематокрит. Възможно е запущване на диализната система, ако хепаринизацията не е оптимална.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, изложени на риск от тромбоза на шънта трябва да се обмисли възможността за ранна ревизия на шънта и профилактика на тромбозата чрез приемане на ацетилсалицилова киселина например.

Нивата на серумния калий и фосфат трябва да се проследяват внимателно по време на лечение с NeoRescormon. Има съобщения за увеличение на калия при някои уремични пациенти, получаващи NeoRescormon, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка. Ако се установи повишено или повишаващо се ниво на калия, трябва да се обмисли преустановяване на приложението на NeoRescormon до коригиране на нивото.

При употребата на NeoRescormon в програмата за автохемотрансфузия трябва да се имат предвид официалните указания за принципите при вземане на кръв, по-специално:

- само пациенти с хематокрит $\geq 33\%$ (хемоглобин ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l]) трябва да дават кръв;
- трябва да се обърне специално внимание на пациенти с тегло под 50 kg;
- единичният обем взета кръв не трябва да надхвърля приблизително 12 % от изчисления кръвен обем на пациента.

Лечението трябва да се запази за пациенти, за които се счита, че е особено важно да се избегне преливането на хомоложна кръв, като се има предвид преценката риск/полза при преливане на хомоложна кръв.

Злоупотреба

Злоупотребата от здрави лица може да доведе до прекомерно увеличение на хематокрита. Това може да бъде свързано с животозастрашаващи усложнения на сърдечносъдовата система.

Помощни вещества

NeoRescormon в предварително напълнена спринцовка съдържа до 0,3 mg фенилаланин във всяка спринцовка като помощно вещество. Това трябва да се има предвид при пациенти с тежка форма на фенилкетонурия.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

Проследяемост на NeoRescormon

За да се подобри проследяемостта на средствата, стимулиращи еритропоезата (CCE), търговското име на прилаганото CCE трябва ясно да се впише (или обяви) в картоната на пациента.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клиничните резултати, получени досега, не показват никакво взаимодействие на NeoRescormon с други лекарствени продукти.

Опитите с животни са показали, че епоетин бета не повишава миелотоксичността на цитостатиците като етопозид, цисплатин, циклофосфамид и флуороурацил.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Бременност

За епоетин бета липсват клинични данни за експозиция по време на бременност. Необходимо е повишено внимание, когато се предписва на бременни жени.

Кърмене

Не е известно дали епоетин бета се екскретира в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с епоетин бета, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с епоетин бета за жената.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

NeoRecormon не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Въз основа на резултати от клинични изпитвания, включващи 1 725 пациенти, се очаква приблизително 8 % от пациентите, лекувани с NeoRecormon, да получат нежелани реакции.

Анемични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Най-честата нежелана лекарствена реакция по време на лечение с NeoRecormon е повишаване на артериалното налягане или влошаване на налична хипертония, особено при бързо покачване на хематокрита (вж. точка 4.4). Може да възникнат хипертонични кризи с енцефалопатия-подобни симптоми (напр. главоболие и объркано състояние, сензомоторни нарушения – като нарушения на речта или нарушение на походката – до тонично-клонични гърчове), включително и при пациенти с иначе нормално или ниско артериално налягане (вж. точка 4.4).

Може да възникне шънтова тромбоза, особено при пациенти със склонност към хипотония или с усложнения на артерио-венозната фистула (напр. стенози, аневризми), вж. точка 4.4. В повечето случаи, се наблюдава понижаване на стойностите на серумния феритин едновременно с увеличение на хематокрита (вж. точка 4.4). Освен това, в изолирани случаи е наблюдавано преходно повишение на нивата на серумния калий и фосфат (вж. точка 4.4).

В отделни случаи се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетин антитела, свързана с лечението с NeoRecormon. В случай, че се диагностицира анти-еритропоетин антитяло медирана ЧАЧК, терапията с NeoRecormon трябва да се преустанови и пациентите трябва да преминат към лечение с друг еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 1 по-долу.

Пациенти с онкологични заболявания

Главоболие, свързано с лечението с епоетин бета, и хипертония, която може да се лекува медикаментозно, са чести нежелани реакции (вж. точка 4.4).

При някои пациенти се наблюдава понижаване на стойностите на серумното желязо (вж. точка 4.4).

Клиничните изпитвания са показали по-висока честота на тромбоемболични събития при пациенти с рак, лекувани с NeoRecormon, в сравнение с нелекувани контроли или плацебо. При пациенти, лекувани с NeoRecormon, тази честота е 7 % в сравнение с 4 % при контролите. Това не е свързано с повишение на смъртността от тромбоемболични събития в сравнение с контролите.

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 2 по-долу.

Пациенти в програма за автохемотрансфузия на автоложна кръв

Съобщава се, че пациентите в програма за автохемотрансфузия на автоложна кръв показват малко по-висока честота на тромбоемболични събития. Не е установена обаче причинно-следствена връзка с лечението с NeoRecormon.

По време на плацебо-контролирани клинични изпитвания временният недостиг на желязо е бил по-изразен при пациентите, лекувани с NeoRecormon, отколкото при контролите (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 3 по-долу.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени според системо-органен клас по MedDRA и категория по честота.

Категориите по честота са определени с помощта на следната конвенция:

много чести ($>1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$); много редки ($<1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции, свързани с лечението с NeoRecormon в контролирани клинични изпитвания при пациенти с ХБН

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Съдови нарушения	Хипертония	Чести
	Хипертонична криза	Нечести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Шънтова тромбоза	Редки
	Тромбоцитоза	Много редки

Таблица 2: Нежелани реакции, свързани с лечението с NeoRecormon в контролирани клинични изпитвания при пациенти с онкологични заболявания

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Съдови нарушения	Хипертония	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоемболично събитие	Чести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести

Таблица 3: Нежелани реакции, свързани с лечението с NeoRecormon в контролирани клинични изпитвания при пациенти в програма за автохемотрансфузия на автоложна кръв

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести

Недоносени кърмачета

Понижението на стойностите на серумния феритин е много често (вж. точка 4.4).

Описание на избрани нежелани реакции

Рядко може да се появят кожни реакции, свързани с лечението с епоетин бета, като обрив, сърбеж, уртикария или реакции на мястото на инжектиране. В много редки случаи са докладвани анафилактични реакции, свързани с лечението с епоетин бета. При контролирани клинични изпитвания обаче не е намерена повишена честота на реакциите на свръхчувствителност.

В много редки случаи, особено в началото на лечението, се съобщава за грипоподобни симптоми, свързани с лечението с епоетин бета, като втрисане, студени тръпки, главоболие,

болки в крайниците, неразположение и/или болка в костите. Тези реакции са били слаби или умерени и са отзвучали след няколко часа или дни.

В едно контролирано клинично изпитване с епоетин алфа или дарбепоедин алфа, честотата на инсулт се съобщава като честа.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Терапевтичната граница на NeoRecormon е много широка. Дори и при много високи серумни нива, не са наблюдавани симптоми на отравяне.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антианемично средство; АТС код: B03XA01

Механизъм на действие

Еритропоедин е гликопротеин, който стимулира образуването на еритроцити от прекурсори на стволовите клетки. Той действа като фактор, стимулиращ митозата, и като хормон на диференциацията.

Епоетин бета, активното вещество на NeoRecormon, е идентичен по аминокиселинен и въглехидратен състав с еритропоедина, който е изолиран от урината на пациенти с анемия.

Биологичната ефикасност на епоетин бета е доказана след интравенозно и подкожно приложение на различни животински модели *in vivo* (нормални и уремични плъхове, полицитемични мишки, кучета). След приложение на епоетин бета се повишават броят на еритроцитите, стойностите на хемоглобина и броят на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на ⁵⁹Fe.

Повишено инкорпориране на ³H-тимидин в еритроидни ядрени клетки от слезка е наблюдавано *in vitro* (култура от миши клетки от слезка) след инкубиране с епоетин бета.

Изследванията на клетъчни култури от клетки от човешки костен мозък показват, че епоетин бета стимулира еритропоезата специфично и не повлиява левкопоезата. Не е открито цитотоксично действие на епоетин бета върху костен мозък или човешки кожни клетки.

Сред приложение на единична доза епоетин бета не са наблюдавани ефекти върху поведението и локомоторната активност на мишки и върху циркулаторната и респираторната функция на кучета.

Клинична ефикасност и безопасност

В едно рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, които не са на диализа, с диабет тип 2 и нива на хемоглобина ≤ 11 g/dL, пациентите са получавали или лечение с дарбепоедин алфа до таргетни нива на хемоглобина 13 g/dL, или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не отговаря на основната цел да покаже намаление на риска от смъртност от всякакви причини, сърдечно-съдова заболяемост или терминална бъбречна недостатъчност (ТБН). Анализът на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следния коефициент на риска (95 % ДИ): смърт 1,05 (0,92 - 1,21), инсулт 1,92 (1,38, - 2,68), застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) 0,89

(0,74 - 1,08), миокарден инфаркт (МИ) 0,96 (0,75 - 1,23), хоспитализация по повод исхемия на миокарда 0,84 (0,55 - 1,27), ТБН 1,02 (0,87 - 1,18).

Извършени са сборни *post hoc* анализи на клинични проучвания със ССЕ при пациенти с ХБН (които са на диализа, не са на диализа, имат или нямат диабет). Наблюдавана е тенденция към повишен риск от обща смъртност, сърдечносъдови и мозъчносъдови събития, свързани с по-високи кумулативни дози ССЕ, независимо от наличието или отсъствието на диабет или диализа (вж. точки 4.2 и 4.4).

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на редица туморни клетки.

В пет големи контролирани клинични изпитвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са били двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания и едно е било отворено клинично изпитване. При две от изпитванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от клиничните изпитвания е била >13 g/dl. При останалите три изпитвания тя е била 12-14 g/dl. В отвореното клинично изпитване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани изпитвания коефициентът на риск за общата преживяемост е вариал между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват устойчива необяснима статистически значимо повишена смъртност при пациентите с анемия, свързана с различни чести видове рак, които са получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост в клиничните изпитвания не може да се обясни задоволително с разликата в честотата на тромбозата и свързаните усложнения между групата, лекувана с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролната група.

Мета-анализ, основан на данни при отделните пациенти, който включва данни от всички 12 контролирани клинични изпитвания, провеждани с NeoRecormon (n=2301) при пациенти с анемия, свързана с рак, показва обща точка за коефициент на риск за преживяемост, оценена на 1,13 в полза на контролите (95 % ДИ 0,87; 1,46). При пациенти с хемоглобин ≤ 10 g/dl (n=899) на изходно ниво общата точка за коефициент на риск за преживяемост е оценена на 0,98 (95 % ДИ 0,68 до 1,40). Повишен относителен риск за тромбоемболични събития е наблюдаван в общата популация (RR 1,62, 95 % ДИ: 1,13, 2,31).

Извършен е също и анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 пациенти с рак (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без терапия), участващи в 53 контролирани клинични изпитвания, които включват няколко епоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава оценка на коефициент на риска 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00; 1,12; 53 клинични изпитвания и 13 933 пациенти), а при пациентите с рак, получавали химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97; 1,11; 38 клинични изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също и значимо повишен относителен риск за тромбоемболични събития при пациентите с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В много редки случаи е наблюдавана поява на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела със или без чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) по време на rHuEPO терапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните изследвания при здрави доброволци и уремични пациенти са показали, че времето на полуелиминиране на интравенозно приложен епоетин бета е между 4 и 12 часа и че обемът на разпределение съответства на един до два пъти плазмения обем. Аналогични резултати са намерени при опити върху уремични и нормални плъхове.

След подкожно приложение на епоетин бета на уремични пациенти протрахираната резорбция води до плато на серумната концентрация, като максималната концентрация се достига след средно 12 - 28 часа. Терминалният полуживот е по-дълъг след интравенозно приложение, средно 13 - 28 часа.

Бионаличността на епоетин бета след подкожно приложение е между 23 и 42 % в сравнение с интравенозното приложение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и репродуктивна токсичност.

Проучване за карциногенност с хомоложен еритропоетин при мишки не е показало признаци на пролиферативен или туморогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Урея,
Натриев хлорид,
Полисорбат 20,
Натриев дихидроген фосфат дихидрат,
Динатриев фосфат додекахидрат,
Калциев хлорид дихидрат,
Глицин,
L-Левцин,
L-Изолевцин,
L-Треонин,
L-Глутаминова киселина,
L-Фенилаланин,
Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторната употреба пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява на стайна температура (не по-висока от 25°C) еднократно за период от най-много 3 дни.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с капачка на върха и глава на буталото (тефлонизирана гума) с игла за инжекции (27G1/2). Всяка спринцовка съдържа 0,3 ml разтвор. Опаковки с по 1 предварително напълнена спринцовка и 1 игла, или 6 предварително напълнени спринцовки и 6 игли.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Най-напред си измийте ръцете!

1. Извадете една спринцовка от опаковката и проверете дали разтворът е бистър, безцветен и практически без видими частици. Свалете капачето от спринцовката.
2. Извадете една игла от опаковката, закрепете я на спринцовката и свалете защитното капаче от иглата.
3. Изгонете въздуха от спринцовката и иглата като държите спринцовката отвесно и леко натискате буталото нагоре. Продължете да натискате буталото, докато в спринцовката остане предписаното количество NeoRecormon.
4. Почистете кожата на мястото на инжектиране с тампонче със спирт. Образувайте кожна гънка чрез зашиване на кожата между палеца и показалеца. Като държите спринцовката близо до иглата, въведете иглата в кожната гънка с бързо и решително действие. Инжектирайте разтвора на NeoRecormon. Извадете бързо иглата и натиснете мястото на инжектиране със сух стерилен тампон.

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/031/033 - 034

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 юли 1997 г.

Дата на последно подновяване: 16 юли 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NeoRecormon 6 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка с 0,3 ml разтвор съдържа 6 000 международни единици (IU), съответстващи на 49,8 микрограма епоетин бета (*epoetin beta*)* (рекомбинантен човешки еритропоетин).

Един ml инжекционен разтвор съдържа 20 000 IU епоетин бета.

*произведен в овариални клетки на китайски хамстер посредством рекомбинантна ДНК технология.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Фенилаланин (до 0,3 mg/спринцовка)

Натрий (по-малко от 1 mmol/спринцовка)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Безцветен, бистър до слабо опалесциращ разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

NeoRecormon е показан за:

- Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при възрастни и деца.
- Профилактика на анемия при недоносени деца с тегло при раждането от 750 до 1 500 g и гестационна възраст под 34 седмици.
- Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които получават химиотерапия.
- Повишаване на добива на автоложна кръв от пациенти в програма за автохемотрансфузия.

Употребата му при това показание трябва да бъде съобразена със съобщенията за повишен риск от тромбоемболични събития. Лечението трябва да се прилага само при пациенти с умерена анемия (Hb 10 - 13 g/dl [6,21 mmol/l – 8,07 mmol/l], без недостиг на желязо), ако не са възможни кръвоконсервиращи процедури или те са недостатъчни при планирана голяма операция, изискваща голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жените или 5 или повече единици за мъжете). Вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с NeoRecormon трябва да се започне от лекар с опит в лечението на споменатите по-горе показания. Тъй като в отделни случаи са наблюдавани анафилактични реакции, препоръчва се първата доза да се приложи под лекарско наблюдение.

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни и деца с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. NeoRecormon трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се увеличи хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не са на хемодиализа, за да се избегне пункцирането на периферни вени. При интравенозно приложение разтворът трябва да се инжектира в продължение на приблизително 2 минути, напр. при пациенти на хемодиализа през артерио-венозната фистула в края на диализата.

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Указания за съответно коригиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно коригиране на дозата според указанията. Ако скоростта на повишение на хемоглобина е по-голяма от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се повиши и приближава 12 g/dl (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25 %. Ако нивото на хемоглобина продължи да се повишава, лечението трябва да се преустанови докато нивото започне да се понижава, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително 25 % от предишната прилагана доза.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена ефективна доза на NeoRecormon за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията, като се поддържа концентрация на хемоглобина по-ниска или равна на 12 g/dl (7,45 mmol/l).

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на NeoRecormon при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. При пациенти, при които хемоглобинът се повлиява слабо от NeoRecormon, трябва да се помисли за алтернативно обяснение на слабия отговор (вж. точки 4.4 и 5.1).

При наличие на хипертония или сърдечносъдово, мозъчно-съдово или периферно съдово заболяване, седмичното увеличение на Hb и таргетния Hb трябва да се определят индивидуално, като се има предвид клиничната картина.

Лечението с NeoRecormon се разделя на два етапа.

1. Коригираща фаза

- Подкожно приложение

Началната доза е 3 x 20 IU/kg телесно тегло на седмица. Дозировката може да се увеличава през 4 седмици с 3 x 20 IU/kg и седмично, ако увеличението на Hb не е адекватно (< 0,25 g/dl на седмица).

Седмичната доза може също да се раздели на дневни дози.

- Интравенозно приложение

Началната доза е 3 x 40 IU/kg телесно тегло на седмица. Дозата може да бъде увеличена след 4 седмици до 80 IU/kg -три пъти седмично- и ако се налага по-нататъшно увеличение, то трябва да става с 20 IU/kg, три пъти седмично, през месец.

И при двата начина на приложение максималната доза не трябва да надвишава 720 IU/kg на седмица.

2. Поддържаща фаза

За да се поддържа Hb между 10 и 20 g/dl, дозата първоначално се намалява на половина от прилаганото преди това количество. След това дозата се приспособява на интервали от една или две седмици индивидуално за пациента (поддържаща доза).

В случай на подкожно приложение седмичната доза може да се даде с една инжекция седмично или да се раздели на три до седем пъти седмично. Пациентите, които са стабилни при схема на прилагане веднъж седмично, може да преминат към приложение веднъж на две седмици. В този случай може да се наложи повишение на дозата.

Резултатите от клиничните изпитвания при деца са показали, че средно, колкото по-млад е пациентът, толкова по-висока доза NeoResormon е необходима. Въпреки това препоръчителната схема на приложение трябва да се спазва, тъй като индивидуалният отговор не може да се предвиди.

Лечението с NeoResormon обикновено е продължително. То обаче може да се прекъсне, ако е необходимо, по всяко време. Данните от схемата на приложение веднъж седмично се основава на клинични изпитвания с продължителност на лечението от 24 седмици.

Профилактика на анемия при недоносени деца

Разтворът се прилага подкожно в дози 3 x 250 IU/kg т.т. на седмица. Малко е вероятно недоносените деца, на които вече е била прелята кръв преди началото на лечение с NeoResormon, да получат такава полза, както децата без кръвопреливане. Препоръчителната продължителност на лечението е 6 седмици.

Лечение на симптоматична анемия, индуцирана от химиотерапия при пациенти с рак

NeoResormon трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (напр. при концентрация на хемоглобин ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последиците от анемията може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент.;

Седмичната доза може да се даде като една инжекция или да се раздели на 3 до 7 дози седмично.

Препоръчителната начална доза е 30 000 IU седмично (съответстваща на приблизително 450 IU/kg телесно тегло седмично, изчислено въз основа на пациент със средно тегло).

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Указания за съответно коригиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

Ако след 4-седмично лечение стойността на хемоглобина се повиши с поне 1 g/dl (0,62 mmol/l), използваната доза трябва да продължи да се прилага. Ако стойността на хемоглобина не се повиши с поне 1 g/dl (0,62 mmol/l), трябва да се помисли за удвояване на седмичната доза. Ако след 8-седмично лечение стойността на хемоглобина не се повиши с поне 1 g/dl (0,62 mmol/l), малко е вероятно да се получи отговор и лечението трябва да се преустанови. Лечението трябва да продължи до 4 седмици след края на химиотерапията.

Максималната доза не трябва да надхвърля 60 000 IU седмично.

След достигане на терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да се поддържа хемоглобина на това ниво. Трябва да се има предвид подходящо титриране на дозата.

Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50 %. Лечението с NeoRecormon трябва временно да се преустанови, ако нивата на хемоглобина надхвърлят 13 g/dl (8,1 mmol/l). Терапията трябва да се поднови с доза приблизително 25 % по-ниска от предишната след спадане на нивата на хемоглобина до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-ниски.

Ако повишението на хемоглобина надхвърля 2 g/dl (1,3 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза на NeoRecormon за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Лечение за увеличаване количеството на автоложната кръв

Разтворът се прилага интравенозно за приблизително 2 минути или подкожно.

NeoRecormon се прилага два пъти седмично в продължение на 4 седмици. В случаите, когато хематокритът на пациента позволява вземане на кръв, т.е. хематокритът е ≥ 33 %, NeoRecormon се прилага в края на вземането на кръв.

През целия период на лечение не трябва да се надхвърля хематокрит от 48 %.

Дозата трябва да се определя от хирургическия екип индивидуално за всеки пациент като функция от необходимото количество кръв, което трябва да се вземе предварително, и ендогенния резерв на червени кръвни клетки:

1. Необходимото количество кръв, което трябва да се вземе предварително, зависи от очакваните кръвни загуби, евентуалното използване на кръвоконсервиращи процедури и физикалното състояние на пациента.
Това количество трябва да бъде количеството, което се очаква, че ще бъде достатъчно, за да се избегне преливането на хомоложна кръв.
Необходимото количество на предварително взетата кръв се изразява в единици, като една единица в номограмата е еквивалентна на 180 ml червени кръвни клетки.
2. Способността да се даде кръв зависи предимно от кръвния обем на пациента и от изходния хематокрит. Двата показателя определят ендогенния резерв на червени кръвни клетки, който може да се изчисли по следната формула:

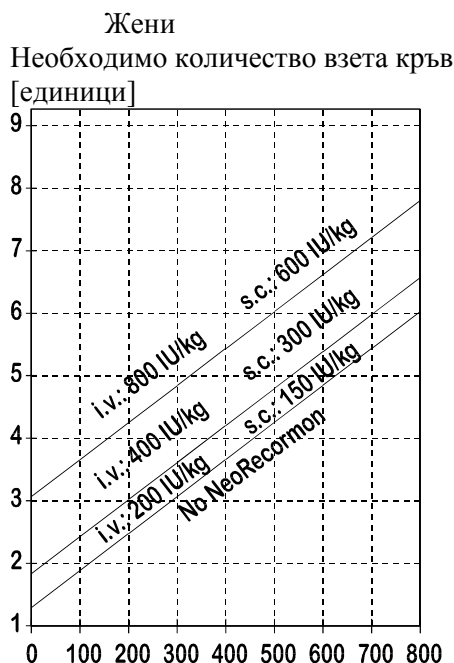
Ендогенен резерв на червени кръвни клетки = $\text{кръвен обем [ml]} \times (\text{хематокрит} - 33) \div 100$

Жени: $\text{кръвен обем [ml]} = 41 \text{ [ml/kg]} \times \text{телесно тегло [kg]} + 1\,200 \text{ [ml]}$

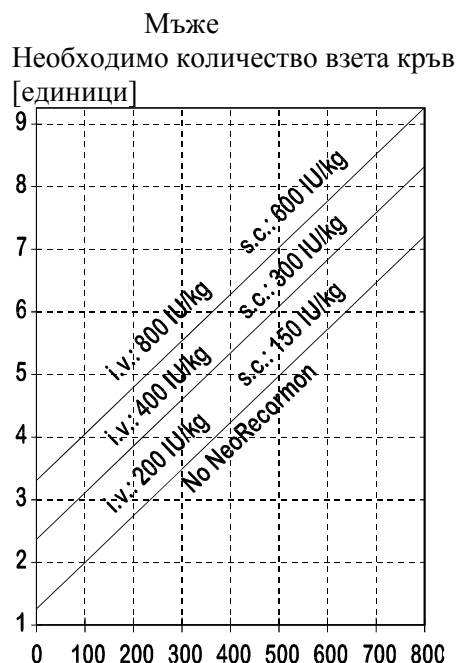
Мъже: $\text{кръвен обем [ml]} = 44 \text{ [ml/kg]} \times \text{телесно тегло [kg]} + 1\,600 \text{ [ml]}$

(телесно тегло ≥ 45 kg)

Показанията за лечение с NeoResormon и единичната доза трябва да се определят от необходимото количество предварително взета кръв и ендогенния резерв на червени кръвни клетки според следните графики:



Ендогенен резерв на червени кръвни клетки [ml]



Ендогенен резерв на червени кръвни клетки [ml]

Така определената единична доза се прилага два пъти седмично в продължение на 4 седмици. Максималната доза не трябва да надхвърля 1 600 IU/kg телесно тегло за седмица при интравенозно приложение и 1 200 IU/kg телесно тегло за седмица при подкожно приложение.

Начин на приложение

NeoResormon в предварително напълнена спринцовка е готов за употреба. Може да се инжектират само разтвори, които са бистри или слабо опалесциращи, безцветни и практически не съдържат видими частици.

NeoResormon в предварително напълнена спринцовка е стерилен продукт, но не съдържа консерванти. При никакви обстоятелства не трябва да се прилага повече от една доза с една спринцовка; лекарственият продукт е само за еднократна употреба.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Лошо контролирана хипертония.

При показанието „повишаване на добива на автоложна кръв”: миокарден инфаркт или инсулт, прекарани един месец преди лечението, нестабилна стенокардия, повишен риск от тромбоза на дълбоките вени, като анамнеза за венозна тромбоемболична болест.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

NeoResormon трябва да се прилага внимателно при наличие на рефрактерна анемия с излишък на бласти в трансформация, при епилепсия, тромбоцитоза и хронична чернодробна недостатъчност. Трябва да се изключи недостиг на фолиева киселина и витамин B₁₂, тъй като това намалява ефективността на NeoResormon.

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на NeoRecormon при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, тъй като е възможно високите кумулативни дози епоетин да са свързани с повишен риск от смъртност, сериозни сърдечносъдови и мозъчносъдови събития. При пациенти със слабо повлияване на хемоглобина от епоетини, трябва да се помисли за алтернативно обяснение на слабия отговор (вж. точки 4.2 и 5.1).

За да се осигури ефективна еритропоеза, трябва да се оценява съдържанието на желязо при всички пациенти преди и по време на лечението, като може да се наложи допълнително лечение с желязо, проведено в съответствие с терапевтичните указания.

Силно изразеното претоварване с алуминий, дължащо се на лечението на бъбречната недостатъчност, може да компрометира ефективността на NeoRecormon.

Показанието на NeoRecormon за лечение на пациенти с нефросклероза, които още не са поставени на диализа, трябва да се определи индивидуално, тъй като не може със сигурност да се изключи възможност за ускоряване на прогресирането на бъбречната недостатъчност.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки

При лечение с еритропоетини, включително NeoRecormon, се съобщава за ЧАЧКК, причинена от неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела. Доказана е кръстосана реактивност на тези антитела към всички еритропоетинови протеини и пациенти със съмнение или с потвърдено наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин не трябва да преминават към лечение с NeoRecormon (вж. точка 4.8).

ЧАЧКК при пациенти с хепатит С

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити, се налага незабавно прекратяване на лечението с епоетин и изследване за антиеритропоетинови антитела. Има съобщени случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при едновременно прилагане на епоетин. Епоетините не са одобрени за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

Проследяване на артериалното налягане

Може да се наблюдава повишено артериално налягане или влошаване на налична хипертония, особено в случаи на бързо повишение на хематокрита. Това повишение на артериалното налягане може да се лекува с лекарствени продукти. Ако повишението на артериалното налягане не може да се лекува медикаментозно, се препоръчва временно прекъсване на лечението с NeoRecormon. Особено в началото на терапията се препоръчва редовно проследяване на артериалното налягане, включително и между сеансите на диализата. Може да се появи хипертонична криза с енцефалопатия-подобни симптоми, които налагат незабавен преглед от лекар и интензивни медицински грижи. Особено внимание трябва да се обръща на внезапна пробуждаща мигреноподобна болка в главата като възможен предупредителен признак.

Хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност по време на лечение с NeoRecormon може да има умерено доза-зависимо повишение на броя на тромбоцитите в референтните граници, особено след интравенозно приложение. То намалява при продължаване на терапията. Препоръчва се броят на тромбоцитите да се проследява редовно през първите 8 седмици на лечението.

Концентрация на хемоглобина

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност не трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, надхвърляща горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. По време на клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития или мозъчно-съдови събития, включително инсулт, когато средства, стимулиращи еритропоезата (CCE), са прилагани при таргетни нива на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не са показали значителна полза, която да се дължи на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

При недоносени деца може да се наблюдава слабо повишение на броя на тромбоцитите, особено до ден 12-14 от живота и поради това тромбоцитите трябва редовно да се проследяват.

Ефекти върху туморния растеж

Епоетините представляват растежни фактори, които стимулират предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори може да са експресирани върху повърхността на различни туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува загриженост, че епоетините може да стимулират растежа на тумори. При няколко контролирани клинични изпитвания не е доказано, че епоетините подобряват общата преживяемост или намаляват риска от прогресиране на тумора при пациенти с анемия, свързана с рак.

При контролирани клинични изпитвания с употребата на NeoRecormon и други средства, стимулиращи еритропоезата (CSE) е доказано:

- скъсяване на времето до прогресиране при пациенти с напреднал рак на главата и шията, получаващи лъчелечение, когато се прилагат до таргетно ниво на хемоглобина над 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- намаление на общата преживяемост и повишаване на смъртността, отдавана на прогресиране на заболяването на 4 месеца, при пациенти с метастазирал рак на гърдата, получаващи химиотерапия, когато се прилагат до таргетно ниво на хемоглобина от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишен риск от смърт, когато се прилагат до таргетно ниво на хемоглобина от 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване, които не получават нито химиотерапия, нито лъчелечение. CSE не са показани за употреба при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при определени клинични обстоятелства контролирането на анемията при пациенти с рак чрез преливане на кръв трябва да се предпочита като начин на лечение. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да се основава на оценка на съотношението полза-риск с участието на всеки отделен пациент, като трябва да се вземе предвид конкретния клиничен контекст. Факторите, които трябва да се вземат под внимание при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий; степента на анемия; очакваната преживяемост; условията, при които е лекуван пациентът и неговите предпочитания (вж. точка 5.1).

Може да се наблюдава повишение на артериалното налягане, което трябва да се лекува медикаментозно. Поради това се препоръчва мониториране на артериалното налягане, особено в началната фаза на лечението при пациенти с рак.

Броят на тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват през определен период от време при пациенти с ракови заболявания.

При пациенти в *програма за автохемотрансфузия* може да има повишение на броя на тромбоцитите, предимно в референтните граници. Поради това се препоръчва при тези пациенти броят на тромбоцитите да се определя най-малко веднъж седмично. При повишение на тромбоцитите с повече от $150 \times 10^9/l$ или ако тромбоцитите се повишат над референтните граници, лечението с NeoRecormon трябва да се преустанови.

При недоносени бебета не може да се изключи потенциалния риск еритропоетин да причини ретинопатия, затова е необходимо повишено внимание и решението за лечение на недоносено бебе трябва да бъде балансирано спрямо потенциалната полза и риск от това лечение и наличните алтернативни възможности.

При пациенти с *хронична бъбречна недостатъчност* в хода на лечението с NeoRescormon често се налага повишение на дозата на хепарина по време на хемодиализа, поради повишения хематокрит. Възможно е запущване на диализната система, ако хепаринизацията не е оптимална.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, изложени на риск от тромбоза на шънта трябва да се обмисли възможността за ранна ревизия на шънта и профилактика на тромбозата чрез приемане на ацетилсалицилова киселина например.

Нивата на серумния калий и фосфат трябва да се проследяват внимателно по време на лечение с NeoRescormon. Има съобщения за увеличение на калия при някои уремични пациенти, получаващи NeoRescormon, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка. Ако се установи повишено или повишаващо се ниво на калия, трябва да се обмисли преустановяване на приложението на NeoRescormon до коригиране на нивото.

При употребата на NeoRescormon в програмата за автохемотрансфузия трябва да се имат предвид официалните указания за принципите при вземане на кръв, по-специално:

- само пациенти с хематокрит ≥ 33 % (хемоглобин ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l]) трябва да дават кръв;
- трябва да се обърне специално внимание на пациенти с тегло под 50 kg;
- единичният обем взета кръв не трябва да надхвърля приблизително 12 % от изчисления кръвен обем на пациента.

Лечението трябва да се запази за пациенти, за които се счита, че е особено важно да се избегне преливането на хомоложна кръв, като се има предвид преценката риск/полза при преливане на хомоложна кръв.

Злоупотреба

Злоупотребата от здрави лица може да доведе до прекомерно увеличение на хематокрита. Това може да бъде свързано с животозастрашаващи усложнения на сърдечносъдовата система.

Помощни вещества

NeoRescormon в предварително напълнена спринцовка съдържа до 0,3 mg фенилаланин във всяка спринцовка като помощно вещество. Това трябва да се има предвид при пациенти с тежка форма на фенилкетонурия.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

Проследяемост на NeoRescormon

За да се подобри проследяемостта на средствата, стимулиращи еритропоезата (CCE), търговското име на прилаганото CCE трябва ясно да се впише (или обяви) в картоната на пациента.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клиничните резултати, получени досега, не показват никакво взаимодействие на NeoRescormon с други лекарствени продукти.

Опитите с животни са показали, че епоетин бета не повишава миелотоксичността на цитостатиците като етопозид, цисплатин, циклофосфамид и флуороурацил.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Бременност

За епоетин бета липсват клинични данни за експозиция по време на бременност. Необходимо е повишено внимание, когато се предписва на бременни жени.

Кърмене

Не е известно дали епоетин бета се екскретира в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с епоетин бета, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с епоетин бета за жената.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

NeoRecormon не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Въз основа на резултати от клинични изпитвания, включващи 1 725 пациенти, се очаква приблизително 8 % от пациентите, лекувани с NeoRecormon, да получат нежелани реакции.

Анемични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Най-честата нежелана лекарствена реакция по време на лечение с NeoRecormon е повишаване на артериалното налягане или влошаване на налична хипертония, особено при бързо покачване на хематокрита (вж. точка 4.4). Може да възникнат хипертонични кризи с енцефалопатия-подобни симптоми (напр. главоболие и объркано състояние, сензомоторни нарушения – като нарушения на речта или нарушение на походката – до тонично-клонични гърчове), включително и при пациенти с иначе нормално или ниско артериално налягане (вж. точка 4.4).

Може да възникне шънтова тромбоза, особено при пациенти със склонност към хипотония или с усложнения на артерио-венозната фистула (напр. стенози, аневризми), вж. точка 4.4. В повечето случаи, се наблюдава понижаване на стойностите на серумния феритин едновременно с увеличение на хематокрита (вж. точка 4.4). Освен това, в изолирани случаи е наблюдавано преходно повишение на нивата на серумния калий и фосфат (вж. точка 4.4).

В отделни случаи се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетин антитела, свързана с лечението с NeoRecormon. В случай, че се диагностицира анти-еритропоетин антитяло медирана ЧАЧК, терапията с NeoRecormon трябва да се преустанови и пациентите трябва да преминат към лечение с друг еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 1 по-долу.

Пациенти с онкологични заболявания

Главоболие, свързано с лечението с епоетин бета, и хипертония, която може да се лекува медикаментозно, са чести нежелани реакции (вж. точка 4.4).

При някои пациенти се наблюдава понижаване на стойностите на серумното желязо (вж. точка 4.4).

Клиничните изпитвания са показали по-висока честота на тромбоемболични събития при пациенти с рак, лекувани с NeoRecormon, в сравнение с нелекувани контроли или плацебо. При пациенти, лекувани с NeoRecormon, тази честота е 7 % в сравнение с 4 % при контролите. Това не е свързано с повишение на смъртността от тромбоемболични събития в сравнение с контролите.

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 2 по-долу.

Пациенти в програма за автохемотрансфузия на автоложна кръв

Съобщава се, че пациентите в програма за автохемотрансфузия на автоложна кръв показват малко по-висока честота на тромбоемболични събития. Не е установена обаче причинно-следствена връзка с лечението с NeoRecormon.

По време на плацебо-контролирани клинични изпитвания временният недостиг на желязо е бил по-изразен при пациентите, лекувани с NeoRecormon, отколкото при контролите (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 3 по-долу.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени според системо-органен клас по MedDRA и категория по честота.

Категориите по честота са определени с помощта на следната конвенция:

много чести ($>1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$); много редки ($<1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции, свързани с лечението с NeoRecormon в контролирани клинични изпитвания при пациенти с ХБН

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Съдови нарушения	Хипертония	Чести
	Хипертонична криза	Нечести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Шънтова тромбоза	Редки
	Тромбоцитоза	Много редки

Таблица 2: Нежелани реакции, свързани с лечението с NeoRecormon в контролирани клинични изпитвания при пациенти с онкологични заболявания

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Съдови нарушения	Хипертония	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоемболично събитие	Чести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести

Таблица 3: Нежелани реакции, свързани с лечението с NeoRecormon в контролирани клинични изпитвания при пациенти в програма за автохемотрансфузия на автоложна кръв

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести

Недоносени кърмачета

Понижението на стойностите на серумния феритин е много често (вж. точка 4.4).

Описание на избрани нежелани реакции

Рядко може да се появят кожни реакции, свързани с лечението с епоетин бета, като обрив, сърбеж, уртикария или реакции на мястото на инжектиране. В много редки случаи са докладвани анафилактични реакции, свързани с лечението с епоетин бета. При контролирани клинични изпитвания обаче не е намерена повишена честота на реакциите на свръхчувствителност.

В много редки случаи, особено в началото на лечението, се съобщава за грипоподобни симптоми, свързани с лечението с епоетин бета, като втрисане, студени тръпки, главоболие,

болки в крайниците, неразположение и/или болка в костите. Тези реакции са били слаби или умерени и са отзвучали след няколко часа или дни.

В едно контролирано клинично изпитване с епоетин алфа или дарбепоедин алфа, честотата на инсулт се съобщава като честа.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Терапевтичната граница на NeoRecormon е много широка. Дори и при много високи серумни нива, не са наблюдавани симптоми на отравяне.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антианемично средство; АТС код: B03XA01

Механизъм на действие

Еритропоетин е гликопротеин, който стимулира образуването на еритроцити от прекурсори на стволовите клетки. Той действа като фактор, стимулиращ митозата, и като хормон на диференциацията.

Епоетин бета, активното вещество на NeoRecormon, е идентичен по аминокиселинен и въглехидратен състав с еритропоетина, който е изолиран от урината на пациенти с анемия.

Биологичната ефикасност на епоетин бета е доказана след интравенозно и подкожно приложение на различни животински модели *in vivo* (нормални и уремични плъхове, полицитемични мишки, кучета). След приложение на епоетин бета се повишават броят на еритроцитите, стойностите на хемоглобина и броят на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на ⁵⁹Fe.

Повишено инкорпориране на ³H-тимидин в еритроидни ядрени клетки от слезка е наблюдавано *in vitro* (култура от миши клетки от слезка) след инкубиране с епоетин бета.

Изследванията на клетъчни култури от клетки от човешки костен мозък показват, че епоетин бета стимулира еритропоезата специфично и не повлиява левкопоезата. Не е открито цитотоксично действие на епоетин бета върху костен мозък или човешки кожни клетки.

Сред приложение на единична доза епоетин бета не са наблюдавани ефекти върху поведението и локомоторната активност на мишки и върху циркулаторната и респираторната функция на кучета.

Клинична ефикасност и безопасност

В едно рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, които не са на диализа, с диабет тип 2 и нива на хемоглобина ≤ 11 g/dL, пациентите са получавали или лечение с дарбепоедин алфа до таргетни нива на хемоглобина 13 g/dL, или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не отговаря на основната цел да покаже намаление на риска от смъртност от всякакви причини, сърдечно-съдова заболяемост или терминална бъбречна недостатъчност (ТБН). Анализът на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следния коефициент на риска (95 % ДИ): смърт 1,05 (0,92 - 1,21), инсулт 1,92 (1,38, - 2,68), застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) 0,89

(0,74 - 1,08), миокарден инфаркт (МИ) 0,96 (0,75 - 1,23), хоспитализация по повод исхемия на миокарда 0,84 (0,55 - 1,27), ТБН 1,02 (0,87 - 1,18).

Извършени са сборни *post hoc* анализи на клинични проучвания със ССЕ при пациенти с ХБН (които са на диализа, не са на диализа, имат или нямат диабет). Наблюдавана е тенденция към повишен риск от обща смъртност, сърдечносъдови и мозъчносъдови събития, свързани с по-високи кумулативни дози ССЕ, независимо от наличието или отсъствието на диабет или диализа (вж. точки 4.2 и 4.4).

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на редица туморни клетки.

В пет големи контролирани клинични изпитвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са били двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания и едно е било отворено клинично изпитване. При две от изпитванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от клиничните изпитвания е била >13 g/dl. При останалите три изпитвания тя е била 12-14 g/dl. В отвореното клинично изпитване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани изпитвания коефициентът на риск за общата преживяемост е вариал между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват устойчива необяснима статистически значимо повишена смъртност при пациентите с анемия, свързана с различни чести видове рак, които са получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост в клиничните изпитвания не може да се обясни задоволително с разликата в честотата на тромбозата и свързаните усложнения между групата, лекувана с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролната група.

Мета-анализ, основан на данни при отделните пациенти, който включва данни от всички 12 контролирани клинични изпитвания, провеждани с NeoRecormon (n=2301) при пациенти с анемия, свързана с рак, показва обща точка за коефициент на риск за преживяемост, оценена на 1,13 в полза на контролите (95 % ДИ 0,87; 1,46). При пациенти с хемоглобин ≤ 10 g/dl (n=899) на изходно ниво общата точка за коефициент на риск за преживяемост е оценена на 0,98 (95 % ДИ 0,68 до 1,40). Повишен относителен риск за тромбоемболични събития е наблюдаван в общата популация (RR 1,62, 95 % ДИ: 1,13, 2,31).

Извършен е също и анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 пациенти с рак (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без терапия), участващи в 53 контролирани клинични изпитвания, които включват няколко епоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава оценка на коефициент на риска 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00; 1,12; 53 клинични изпитвания и 13 933 пациенти), а при пациентите с рак, получавали химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97; 1,11; 38 клинични изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също и значимо повишен относителен риск за тромбоемболични събития при пациентите с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В много редки случаи е наблюдавана поява на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела със или без чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) по време на rHuEPO терапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните изследвания при здрави доброволци и уремични пациенти са показали, че времето на полуелиминиране на интравенозно приложен епоетин бета е между 4 и 12 часа и че обемът на разпределение съответства на един до два пъти плазмения обем. Аналогични резултати са намерени при опити върху уремични и нормални плъхове.

След подкожно приложение на епоетин бета на уремични пациенти протрахираната резорбция води до плато на серумната концентрация, като максималната концентрация се достига след средно 12 - 28 часа. Терминалният полуживот е по-дълъг след интравенозно приложение, средно 13 - 28 часа.

Бионаличността на епоетин бета след подкожно приложение е между 23 и 42 % в сравнение с интравенозното приложение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и репродуктивна токсичност.

Проучване за карциногенност с хомоложен еритропоетин при мишки не е показало признаци на пролиферативен или туморогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Урея,
Натриев хлорид,
Полисорбат 20,
Натриев дихидроген фосфат дихидрат,
Динатриев фосфат додекахидрат,
Калциев хлорид дихидрат,
Глицин,
L-Левцин,
L-Изолевцин,
L-Треонин,
L-Глутаминова киселина,
L-Фенилаланин,
Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторната употреба пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява на стайна температура (не по-висока от 25°C) еднократно за период от най-много 3 дни.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с капачка на върха и глава на буталото (тефлонизирана гума) с игла за инжекции (27G1/2). Всяка спринцовка съдържа 0,3 ml разтвор. Опаковки с по 1 предварително напълнена спринцовка и 1 игла, или 6 предварително напълнени спринцовки и 6 игли.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Най-напред си измийте ръцете!

1. Извадете една спринцовка от опаковката и проверете дали разтворът е бистър, безцветен и практически без видими частици. Свалете капачето от спринцовката.
2. Извадете една игла от опаковката, закрепете я на спринцовката и свалете защитното капаче от иглата.
3. Изгонете въздуха от спринцовката и иглата като държите спринцовката отвесно и леко натискате буталото нагоре. Продължете да натискате буталото, докато в спринцовката остане предписаното количество NeoRecormon.
4. Почистете кожата на мястото на инжектиране с тампонче със спирт. Образувайте кожна гънка чрез зашиване на кожата между палеца и показалеца. Като държите спринцовката близо до иглата, въведете иглата в кожната гънка с бързо и решително действие. Инжектирайте разтвора на NeoRecormon. Извадете бързо иглата и натиснете мястото на инжектиране със сух стерилен тампон.

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/031/043 - 044

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 юли 1997 г.

Дата на последно подновяване: 16 юли 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NeoRecormon 10 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка с 0,6 ml разтвор съдържа 10 000 международни единици (IU), съответстващи на 83 микрограма епоетин бета (*epoetin beta*)* (рекомбинантен човешки еритропоетин).

Един ml инжекционен разтвор съдържа 16 667 IU епоетин бета.

*произведен в овариални клетки на китайски хамстер посредством рекомбинантна ДНК технология.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Фенилаланин (до 0,3 mg/спринцовка)

Натрий (по-малко от 1 mmol/спринцовка)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Безцветен, бистър до слабо опалесциращ разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

NeoRecormon е показан за:

- Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при възрастни и деца.
- Профилактика на анемия при недоносени деца с тегло при раждането от 750 до 1 500 g и гестационна възраст под 34 седмици.
- Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които получават химиотерапия.
- Повишаване на добива на автоложна кръв от пациенти в програма за автохемотрансфузия.

Употребата му при това показание трябва да бъде съобразена със съобщенията за повишен риск от тромбоемболични събития. Лечението трябва да се прилага само при пациенти с умерена анемия (Hb 10 - 13 g/dl [6,21 mmol/l – 8,07 mmol/l], без недостиг на желязо), ако не са възможни кръвоконсервиращи процедури или те са недостатъчни при планирана голяма операция, изискваща голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жените или 5 или повече единици за мъжете). Вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с NeoRecormon трябва да се започне от лекар с опит в лечението на споменатите по-горе показания. Тъй като в отделни случаи са наблюдавани анафилактични реакции, препоръчва се първата доза да се приложи под лекарско наблюдение.

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни и деца с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. NeoRecormon трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се увеличи хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не са на хемодиализа, за да се избегне пункцирането на периферни вени. При интравенозно приложение разтворът трябва да се инжектира в продължение на приблизително 2 минути, напр. при пациенти на хемодиализа през артерио-венозната фистула в края на диализата.

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Указания за съответно коригиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно коригиране на дозата според указанията. Ако скоростта на повишение на хемоглобина е по-голяма от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се повиши и приближава 12 g/dl (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25 %. Ако нивото на хемоглобина продължи да се повишава, лечението трябва да се преустанови докато нивото започне да се понижава, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително 25 % от предишната прилагана доза.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена ефективна доза на NeoRecormon за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията, като се поддържа концентрация на хемоглобина по-ниска или равна на 12 g/dl (7,45 mmol/l).

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на NeoRecormon при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. При пациенти, при които хемоглобинът се повлиява слабо от NeoRecormon, трябва да се помисли за алтернативно обяснение на слабия отговор (вж. точки 4.4 и 5.1).

При наличие на хипертония или сърдечносъдово, мозъчно-съдово или периферно съдово заболяване, седмичното увеличение на Hb и таргетния Hb трябва да се определят индивидуално, като се има предвид клиничната картина.

Лечението с NeoRecormon се разделя на два етапа.

1. Коригираща фаза

- Подкожно приложение

Началната доза е 3 x 20 IU/kg телесно тегло на седмица. Дозировката може да се увеличава през 4 седмици с 3 x 20 IU/kg и седмично, ако увеличението на Hb не е адекватно (< 0,25 g/dl на седмица).

Седмичната доза може също да се раздели на дневни дози.

- Интравенозно приложение

Началната доза е 3 x 40 IU/kg телесно тегло на седмица. Дозата може да бъде увеличена след 4 седмици до 80 IU/kg -три пъти седмично- и ако се налага по-нататъшно увеличение, то трябва да става с 20 IU/kg, три пъти седмично, през месец.

И при двата начина на приложение максималната доза не трябва да надвишава 720 IU/kg на седмица.

2. Поддържаща фаза

За да се поддържа Hb между 10 и 20 g/dl, дозата първоначално се намалява на половина от прилаганото преди това количество. След това дозата се приспособява на интервали от една или две седмици индивидуално за пациента (поддържаща доза).

В случай на подкожно приложение седмичната доза може да се даде с една инжекция седмично или да се раздели на три до седем пъти седмично. Пациентите, които са стабилни при схема на прилагане веднъж седмично, може да преминат към приложение веднъж на две седмици. В този случай може да се наложи повишение на дозата.

Резултатите от клиничните изпитвания при деца са показали, че средно, колкото по-млад е пациентът, толкова по-висока доза NeoRescormon е необходима. Въпреки това препоръчителната схема на приложение трябва да се спазва, тъй като индивидуалният отговор не може да се предвиди.

Лечението с NeoRescormon обикновено е продължително. То обаче може да се прекъсне, ако е необходимо, по всяко време. Данните от схемата на приложение веднъж седмично се основава на клинични изпитвания с продължителност на лечението от 24 седмици.

Профилактика на анемия при недоносени деца

Разтворът се прилага подкожно в дози 3 x 250 IU/kg т.т. на седмица. Малко е вероятно недоносените деца, на които вече е била прелята кръв преди началото на лечение с NeoRescormon, да получат такава полза, както децата без кръвопреливане. Препоръчителната продължителност на лечението е 6 седмици.

Лечение на симптоматична анемия, индуцирана от химиотерапия при пациенти с рак

NeoRescormon трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (напр. при концентрация на хемоглобин ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последиците от анемията може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент.

Седмичната доза може да се даде като една инжекция или да се раздели на 3 до 7 дози седмично.

Препоръчителната начална доза е 30 000 IU седмично (съответстваща на приблизително 450 IU/kg телесно тегло седмично, изчислено въз основа на пациент със средно тегло).

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Указания за съответно коригиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

Ако след 4-седмично лечение стойността на хемоглобина се повиши с поне 1 g/dl (0,62 mmol/l), използваната доза трябва да продължи да се прилага. Ако стойността на хемоглобина не се повиши с поне 1 g/dl (0,62 mmol/l), трябва да се помисли за удвояване на седмичната доза. Ако след 8-седмично лечение стойността на хемоглобина не се повиши с поне 1 g/dl (0,62 mmol/l), малко е вероятно да се получи отговор и лечението трябва да се преустанови. Лечението трябва да продължи до 4 седмици след края на химиотерапията.

Максималната доза не трябва да надхвърля 60 000 IU седмично.

След достигане на терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да се поддържа хемоглобина на това ниво. Трябва да се има предвид подходящо титриране на дозата.

Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50 %. Лечението с NeoRecormon трябва временно да се преустанови, ако нивата на хемоглобина надхвърлят 13 g/dl (8,1 mmol/l). Терапията трябва да се поднови с доза приблизително 25 % по-ниска от предишната след спадане на нивата на хемоглобина до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-ниски.

Ако повишението на хемоглобина надхвърля 2 g/dl (1,3 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза на NeoRecormon за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Лечение за увеличаване количеството на автоложната кръв

Разтворът се прилага интравенозно за приблизително 2 минути или подкожно.

NeoRecormon се прилага два пъти седмично в продължение на 4 седмици. В случаите, когато хематокритът на пациента позволява вземане на кръв, т.е. хематокритът е ≥ 33 %, NeoRecormon се прилага в края на вземането на кръв.

През целия период на лечение не трябва да се надхвърля хематокрит от 48 %.

Дозата трябва да се определя от хирургическия екип индивидуално за всеки пациент като функция от необходимото количество кръв, което трябва да се вземе предварително, и ендогенния резерв на червени кръвни клетки:

1. Необходимото количество кръв, което трябва да се вземе предварително, зависи от очакваните кръвни загуби, евентуалното използване на кръвоконсервиращи процедури и физикалното състояние на пациента.
Това количество трябва да бъде количеството, което се очаква, че ще бъде достатъчно, за да се избегне преливането на хомоложна кръв.
Необходимото количество на предварително взетата кръв се изразява в единици, като една единица в номограмата е еквивалентна на 180 ml червени кръвни клетки.
2. Способността да се даде кръв зависи предимно от кръвния обем на пациента и от изходния хематокрит. Двата показателя определят ендогенния резерв на червени кръвни клетки, който може да се изчисли по следната формула:

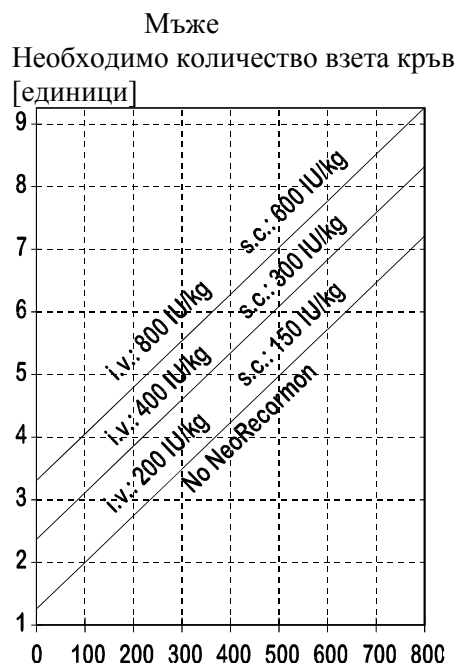
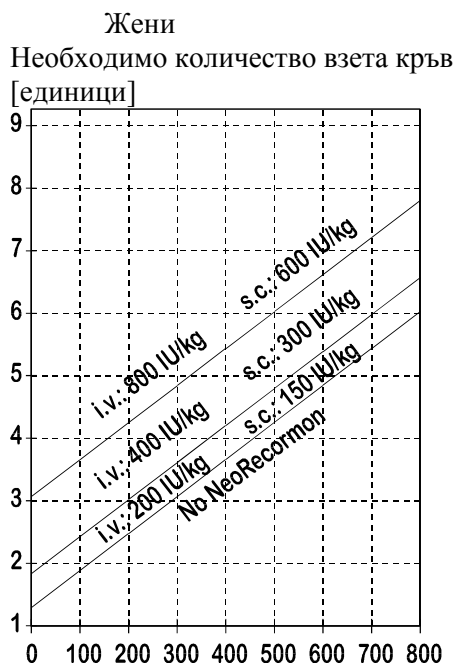
Ендогенен резерв на червени кръвни клетки = $\text{кръвен обем [ml]} \times (\text{хематокрит} - 33) \div 100$

Жени: $\text{кръвен обем [ml]} = 41 \text{ [ml/kg]} \times \text{телесно тегло [kg]} + 1\,200 \text{ [ml]}$

Мъже: $\text{кръвен обем [ml]} = 44 \text{ [ml/kg]} \times \text{телесно тегло [kg]} + 1\,600 \text{ [ml]}$

(телесно тегло ≥ 45 kg)

Показанията за лечение с NeoRescormon и единичната доза трябва да се определят от необходимото количество предварително взета кръв и ендогенния резерв на червени кръвни клетки според следните графики:



Ендогенен резерв на червени кръвни клетки [ml]

Ендогенен резерв на червени кръвни клетки [ml]

Така определената единична доза се прилага два пъти седмично в продължение на 4 седмици. Максималната доза не трябва да надхвърля 1 600 IU/kg телесно тегло за седмица при интравенозно приложение и 1 200 IU/kg телесно тегло за седмица при подкожно приложение.

Начин на приложение

NeoRescormon в предварително напълнена спринцовка е готов за употреба. Може да се инжектират само разтвори, които са бистри или слабо опалесциращи, безцветни и практически не съдържат видими частици.

NeoRescormon в предварително напълнена спринцовка е стерилен продукт, но не съдържа консерванти. При никакви обстоятелства не трябва да се прилага повече от една доза с една спринцовка; лекарственият продукт е само за еднократна употреба.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Лошо контролирана хипертония.

При показанието „повишаване на добива на автоложна кръв”: миокарден инфаркт или инсулт, прекарани един месец преди лечението, нестабилна стенокардия, повишен риск от тромбоза на дълбоките вени, като анамнеза за венозна тромбоемболична болест.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

NeoRescormon трябва да се прилага внимателно при наличие на рефрактерна анемия с излишък на бласти в трансформация, при епилепсия, тромбоцитоза и хронична чернодробна недостатъчност. Трябва да се изключи недостиг на фолиева киселина и витамин B₁₂, тъй като това намалява ефективността на NeoRescormon.

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на NeoRecormon при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, тъй като е възможно високите кумулативни дози епоетин да са свързани с повишен риск от смъртност, сериозни сърдечносъдови и мозъчносъдови събития. При пациенти със слабо повлияване на хемоглобина от епоетини, трябва да се помисли за алтернативно обяснение на слабия отговор (вж. точки 4.2 и 5.1).

За да се осигури ефективна еритропоеза, трябва да се оценява съдържанието на желязо при всички пациенти преди и по време на лечението, като може да се наложи допълнително лечение с желязо, проведено в съответствие с терапевтичните указания.

Силно изразеното претоварване с алуминий, дължащо се на лечението на бъбречната недостатъчност, може да компрометира ефективността на NeoRecormon.

Показанието на NeoRecormon за лечение на пациенти с нефросклероза, които още не са поставени на диализа, трябва да се определи индивидуално, тъй като не може със сигурност да се изключи възможност за ускоряване на прогресирането на бъбречната недостатъчност.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК)

При лечение с еритропоетини, включително NeoRecormon, се съобщава за ЧАЧКК, причинена от неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела. Доказана е кръстосана реактивност на тези антитела към всички еритропоетинови протеини и пациенти със съмнение или с потвърдено наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин не трябва да преминават към лечение с NeoRecormon (вж. точка 4.8).

ЧАЧКК при пациенти с хепатит С

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити, се налага незабавно прекратяване на лечението с епоетин и изследване за антиеритропоетинови антитела. Има съобщени случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при едновременно прилагане на епоетин. Епоетините не са одобрени за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

Проследяване на артериалното налягане

Може да се наблюдава повишено артериално налягане или влошаване на налична хипертония, особено в случаи на бързо повишение на хематокрита. Това повишение на артериалното налягане може да се лекува с лекарствени продукти. Ако повишението на артериалното налягане не може да се лекува медикаментозно, се препоръчва временно прекъсване на лечението с NeoRecormon. Особено в началото на терапията се препоръчва редовно проследяване на артериалното налягане, включително и между сеансите на диализата. Може да се появи хипертонична криза с енцефалопатия-подобни симптоми, които налагат незабавен преглед от лекар и интензивни медицински грижи. Особено внимание трябва да се обръща на внезапна пробуждаща мигреноподобна болка в главата като възможен предупредителен признак.

Хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност по време на лечение с NeoRecormon може да има умерено доза-зависимо повишение на броя на тромбоцитите в референтните граници, особено след интравенозно приложение. То намалява при продължаване на терапията. Препоръчва се броят на тромбоцитите да се проследява редовно през първите 8 седмици на лечението.

Концентрация на хемоглобина

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност не трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, надхвърляща горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. По време на клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития или мозъчно-съдови събития, включително инсулт, когато средства, стимулиращи еритропоезата (CCE), са прилагани при таргетни нива на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не са показали значителна полза, която да се дължи на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

При недоносени деца може да се наблюдава слабо повишение на броя на тромбоцитите, особено до ден 12-14 от живота и поради това тромбоцитите трябва редовно да се проследяват.

Ефекти върху туморния растеж

Епоетините представляват растежни фактори, които стимулират предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори може да са експресирани върху повърхността на различни туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува загриженост, че епоетините може да стимулират растежа на тумори. При няколко контролирани клинични изпитвания не е доказано, че епоетините подобряват общата преживяемост или намаляват риска от прогресиране на тумора при пациенти с анемия, свързана с рак.

При контролирани клинични изпитвания с употребата на NeoRecormon и други средства, стимулиращи еритропоезата (CSE) е доказано:

- скъсяване на времето до прогресиране при пациенти с напреднал рак на главата и шията, получаващи лъчелечение, когато се прилагат до таргетно ниво на хемоглобина над 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- намаление на общата преживяемост и повишаване на смъртността, отдавана на прогресиране на заболяването на 4 месеца, при пациенти с метастазирал рак на гърдата, получаващи химиотерапия, когато се прилагат до таргетно ниво на хемоглобина от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишен риск от смърт, когато се прилагат до таргетно ниво на хемоглобина от 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване, които не получават нито химиотерапия, нито лъчелечение. CSE не са показани за употреба при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при определени клинични обстоятелства контролирането на анемията при пациенти с рак чрез преливане на кръв трябва да се предпочита като начин на лечение. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да се основава на оценка на съотношението полза-риск с участието на всеки отделен пациент, като трябва да се вземе предвид конкретния клиничен контекст. Факторите, които трябва да се вземат под внимание при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий; степента на анемия; очакваната преживяемост; условията, при които е лекуван пациентът и неговите предпочитания (вж. точка 5.1).

Може да се наблюдава повишение на артериалното налягане, което трябва да се лекува медикаментозно. Поради това се препоръчва мониториране на артериалното налягане, особено в началната фаза на лечението при пациенти с рак.

Броят на тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват през определен период от време при пациенти с ракови заболявания.

При пациенти в *програма за автохемотрансфузия* може да има повишение на броя на тромбоцитите, предимно в референтните граници. Поради това се препоръчва при тези пациенти броят на тромбоцитите да се определя най-малко веднъж седмично. При повишение на тромбоцитите с повече от $150 \times 10^9/l$ или ако тромбоцитите се повишат над референтните граници, лечението с NeoRecormon трябва да се преустанови.

При недоносени бебета не може да се изключи потенциалния риск еритропоетин да причини ретинопатия, затова е необходимо повишено внимание и решението за лечение на недоносено бебе трябва да бъде балансирано спрямо потенциалната полза и риск от това лечение и наличните алтернативни възможности.

При пациенти с *хронична бъбречна недостатъчност* в хода на лечението с NeoRescormon често се налага повишение на дозата на хепарина по време на хемодиализа, поради повишения хематокрит. Възможно е запущване на диализната система, ако хепаринизацията не е оптимална.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, изложени на риск от тромбоза на шънта трябва да се обмисли възможността за ранна ревизия на шънта и профилактика на тромбозата чрез приемане на ацетилсалицилова киселина например.

Нивата на серумния калий и фосфат трябва да се проследяват внимателно по време на лечение с NeoRescormon. Има съобщения за увеличение на калия при някои уремични пациенти, получаващи NeoRescormon, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка. Ако се установи повишено или повишаващо се ниво на калия, трябва да се обмисли преустановяване на приложението на NeoRescormon до коригиране на нивото.

При употребата на NeoRescormon в програмата за автохемотрансфузия трябва да се имат предвид официалните указания за принципите при вземане на кръв, по-специално:

- само пациенти с хематокрит $\geq 33\%$ (хемоглобин ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l]) трябва да дават кръв;
- трябва да се обърне специално внимание на пациенти с тегло под 50 kg;
- единичният обем взета кръв не трябва да надхвърля приблизително 12 % от изчисления кръвен обем на пациента.

Лечението трябва да се запази за пациенти, за които се счита, че е особено важно да се избегне преливането на хомоложна кръв, като се има предвид преценката риск/полза при преливане на хомоложна кръв.

Злоупотреба

Злоупотребата от здрави лица може да доведе до прекомерно увеличение на хематокрита. Това може да бъде свързано с животозастрашаващи усложнения на сърдечносъдовата система.

Помощни вещества

NeoRescormon в предварително напълнена спринцовка съдържа до 0,3 mg фенилаланин във всяка спринцовка като помощно вещество. Това трябва да се има предвид при пациенти с тежка форма на фенилкетонурия.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

Проследяемост на NeoRescormon

За да се подобри проследяемостта на средствата, стимулиращи еритропоезата (CCE), търговското име на прилаганото CCE трябва ясно да се впише (или обяви) в картоната на пациента.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клиничните резултати, получени досега, не показват никакво взаимодействие на NeoRescormon с други лекарствени продукти.

Опитите с животни са показали, че епоетин бета не повишава миелотоксичността на цитостатиците като етопозид, цисплатин, циклофосфамид и флуороурацил.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Бременност

За епоетин бета липсват клинични данни за експозиция по време на бременност. Необходимо е повишено внимание, когато се предписва на бременни жени.

Кърмене

Не е известно дали епоетин бета се екскретира в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с епоетин бета, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с епоетин бета за жената.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

NeoRecormon не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Въз основа на резултати от клинични изпитвания, включващи 1 725 пациенти, се очаква приблизително 8 % от пациентите, лекувани с NeoRecormon, да получат нежелани реакции.

Анемични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Най-честата нежелана лекарствена реакция по време на лечение с NeoRecormon е повишаване на артериалното налягане или влошаване на налична хипертония, особено при бързо покачване на хематокрита (вж. точка 4.4). Може да възникнат хипертонични кризи с енцефалопатия-подобни симптоми (напр. главоболие и объркано състояние, сензомоторни нарушения – като нарушения на речта или нарушение на походката – до тонично-клонични гърчове), включително и при пациенти с иначе нормално или ниско артериално налягане (вж. точка 4.4).

Може да възникне шънтова тромбоза, особено при пациенти със склонност към хипотония или с усложнения на артерио-венозната фистула (напр. стенози, аневризми), вж. точка 4.4. В повечето случаи, се наблюдава понижаване на стойностите на серумния феритин едновременно с увеличение на хематокрита (вж. точка 4.4). Освен това, в изолирани случаи е наблюдавано преходно повишение на нивата на серумния калий и фосфат (вж. точка 4.4).

В отделни случаи се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетин антитела, свързана с лечението с NeoRecormon. В случай, че се диагностицира анти-еритропоетин антитяло медирана ЧАЧК, терапията с NeoRecormon трябва да се преустанови и пациентите трябва да преминат към лечение с друг еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 1 по-долу.

Пациенти с онкологични заболявания

Главоболие, свързано с лечението с епоетин бета, и хипертония, която може да се лекува медикаментозно, са чести нежелани реакции (вж. точка 4.4).

При някои пациенти се наблюдава понижаване на стойностите на серумното желязо (вж. точка 4.4).

Клиничните изпитвания са показали по-висока честота на тромбоемболични събития при пациенти с рак, лекувани с NeoRecormon, в сравнение с нелекувани контроли или плацебо. При пациенти, лекувани с NeoRecormon, тази честота е 7 % в сравнение с 4 % при контролите. Това не е свързано с повишение на смъртността от тромбоемболични събития в сравнение с контролите.

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 2 по-долу.

Пациенти в програма за автохемотрансфузия на автоложна кръв

Съобщава се, че пациентите в програма за автохемотрансфузия на автоложна кръв показват малко по-висока честота на тромбоемболични събития. Не е установена обаче причинно-следствена връзка с лечението с NeoRecormon.

По време на плацебо-контролирани клинични изпитвания временният недостиг на желязо е бил по-изразен при пациентите, лекувани с NeoRecormon, отколкото при контролите (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 3 по-долу.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени според системо-органен клас по MedDRA и категория по честота.

Категориите по честота са определени с помощта на следната конвенция:

много чести ($>1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$); много редки ($<1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции, свързани с лечението с NeoRecormon в контролирани клинични изпитвания при пациенти с ХБН

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Съдови нарушения	Хипертония	Чести
	Хипертонична криза	Нечести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Шънтова тромбоза	Редки
	Тромбоцитоза	Много редки

Таблица 2: Нежелани реакции, свързани с лечението с NeoRecormon в контролирани клинични изпитвания при пациенти с онкологични заболявания

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Съдови нарушения	Хипертония	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоемболично събитие	Чести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести

Таблица 3: Нежелани реакции, свързани с лечението с NeoRecormon в контролирани клинични изпитвания при пациенти в програма за автохемотрансфузия на автоложна кръв

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести

Недоносени кърмачета

Понижението на стойностите на серумния феритин е много често (вж. точка 4.4).

Описание на избрани нежелани реакции

Рядко може да се появят кожни реакции, свързани с лечението с епоетин бета, като обрив, сърбеж, уртикария или реакции на мястото на инжектиране. В много редки случаи са докладвани анафилактични реакции, свързани с лечението с епоетин бета. При контролирани клинични изпитвания обаче не е намерена повишена честота на реакциите на свръхчувствителност.

В много редки случаи, особено в началото на лечението, се съобщава за грипоподобни симптоми, свързани с лечението с епоетин бета, като втрисане, студени тръпки, главоболие,

болки в крайниците, неразположение и/или болка в костите. Тези реакции са били слаби или умерени и са отзвучали след няколко часа или дни.

В едно контролирано клинично изпитване с епоетин алфа или дарбепоедин алфа, честотата на инсулт се съобщава като честа.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Терапевтичната граница на NeoRecormon е много широка. Дори и при много високи серумни нива, не са наблюдавани симптоми на отравяне.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антианемично средство; АТС код: B03XA01

Механизъм на действие

Еритропоетин е гликопротеин, който стимулира образуването на еритроцити от прекурсори на стволовите клетки. Той действа като фактор, стимулиращ митозата, и като хормон на диференциацията.

Епоетин бета, активното вещество на NeoRecormon, е идентичен по аминокиселинен и въглехидратен състав с еритропоетина, който е изолиран от урината на пациенти с анемия.

Биологичната ефикасност на епоетин бета е доказана след интравенозно и подкожно приложение на различни животински модели *in vivo* (нормални и уремични плъхове, полицитемични мишки, кучета). След приложение на епоетин бета се повишават броят на еритроцитите, стойностите на хемоглобина и броят на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на ⁵⁹Fe.

Повишено инкорпориране на ³H-тимидин в еритроидни ядрени клетки от слезка е наблюдавано *in vitro* (култура от миши клетки от слезка) след инкубиране с епоетин бета.

Изследванията на клетъчни култури от клетки от човешки костен мозък показват, че епоетин бета стимулира еритропоезата специфично и не повлиява левкопоезата. Не е открито цитотоксично действие на епоетин бета върху костен мозък или човешки кожни клетки.

Сред приложение на единична доза епоетин бета не са наблюдавани ефекти върху поведението и локомоторната активност на мишки и върху циркулаторната и респираторната функция на кучета.

В едно рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с ХБН, които не са на диализа, с диабет тип 2 и нива на хемоглобина ≤ 11 g/dL, пациентите са получавали или лечение с дарбепоедин алфа до таргетни нива на хемоглобина 13 g/dL, или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не отговаря на основната цел да покаже намаление на риска от смъртност от всякакви причини, сърдечно-съдова заболяемост или терминална бъбречна недостатъчност (ТБН). Анализът на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следния коефициент на риска (95 % ДИ): смърт 1,05 (0,92 - 1,21), инсулт 1,92 (1,38, - 2,68), застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) 0,89 (0,74 - 1,08), миокарден инфаркт

(МИ) 0,96 (0,75 - 1,23), хоспитализация по повод исхемия на миокарда 0,84 (0,55 - 1,27), ТБН 1,02 (0,87 - 1,18).

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на редица туморни клетки.

Клинична ефикасност и безопасност

В едно рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, които не са на диализа, с диабет тип 2 и нива на хемоглобина ≤ 11 g/dL, пациентите са получавали или лечение с дарбепоедин алфа до таргетни нива на хемоглобина 13 g/dL, или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не отговаря на основната цел да покаже намаление на риска от смъртност от всякакви причини, сърдечно-съдова заболяемост или терминална бъбречна недостатъчност (ТБН). Анализът на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следния коефициент на риска (95 % ДИ): смърт 1,05 (0,92 - 1,21), инсулт 1,92 (1,38, - 2,68), застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) 0,89 (0,74 - 1,08), миокарден инфаркт (МИ) 0,96 (0,75 - 1,23), хоспитализация по повод исхемия на миокарда 0,84 (0,55 - 1,27), ТБН 1,02 (0,87 - 1,18).

Извършени са сборни *post hoc* анализи на клинични проучвания със ССЕ при пациенти с ХБН (които са на диализа, не са на диализа, имат или нямат диабет). Наблюдавана е тенденция към повишен риск от обща смъртност, сърдечносъдови и мозъчносъдови събития, свързани с по-високи кумулативни дози ССЕ, независимо от наличието или отсъствието на диабет или диализа (вж. точки 4.2 и 4.4).

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на редица туморни клетки.

В пет големи контролирани клинични изпитвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са били двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания и едно е било отворено клинично изпитване. При две от изпитванията са набрани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобин в две от клиничните изпитвания е била >13 g/dl. При останалите три изпитвания тя е била 12-14 g/dl. В отвореното клинично изпитване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани изпитвания коефициентът на риск за общата преживяемост е вариал между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват устойчива необяснима статистически значимо повишена смъртност при пациентите с анемия, свързана с различни чести видове рак, които са получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост в клиничните изпитвания не може да се обясни задоволително с разликата в честотата на тромбозата и свързаните усложнения между групата, лекувана с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролната група.

Мета-анализ, основан на данни при отделните пациенти, който включва данни от всички 12 контролирани клинични изпитвания, провеждани с NeoRecormon (n=2301) при пациенти с анемия, свързана с рак, показва обща точка за коефициент на риск за преживяемост, оценена на 1,13 в полза на контролите (95 % ДИ 0,87; 1,46). При пациенти с хемоглобин ≤ 10 g/dl (n=899) на изходно ниво общата точка за коефициент на риск за преживяемост е оценена на 0,98 (95 % ДИ 0,68 до 1,40). Повишен относителен риск за тромбоемболични събития е наблюдаван в общата популация (RR 1,62, 95 % ДИ: 1,13, 2,31).

Извършен е също и анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 пациенти с рак (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без терапия), участващи в 53 контролирани клинични изпитвания, които включват няколко епоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава оценка на коефициент на риска 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00;

1,12; 53 клинични изпитвания и 13 933 пациенти), а при пациентите с рак, получавали химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97; 1,11; 38 клинични изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също и значимо повишен относителен риск за тромбоемболични събития при пациентите с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В много редки случаи е наблюдавана поява на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела със или без чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) по време на rHuEPO терапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните изследвания при здрави доброволци и уремични пациенти са показали, че времето на полуелиминиране на интравенозно приложен епоетин бета е между 4 и 12 часа и че обемът на разпределение съответства на един до два пъти плазмения обем. Аналогични резултати са намерени при опити върху уремични и нормални плъхове.

След подкожно приложение на епоетин бета на уремични пациенти протрахираната резорбция води до плато на серумната концентрация, като максималната концентрация се достига след средно 12 - 28 часа. Терминалният полуживот е по-дълъг след интравенозно приложение, средно 13 - 28 часа.

Бионаличността на епоетин бета след подкожно приложение е между 23 и 42 % в сравнение с интравенозното приложение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и репродуктивна токсичност.

Проучване за карциногенност с хомоложен еритропоетин при мишки не е показало признаци на пролиферативен или туморогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Урея,
Натриев хлорид,
Полисорбат 20,
Натриев дихидроген фосфат дихидрат,
Динатриев фосфат додекахидрат,
Калциев хлорид дихидрат,
Глицин,
L-Левцин,
L-Изолевцин,
L-Треонин,
L-Г лутаминава киселина,
L-Фенилаланин,
Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторната употреба пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява на стайна температура (не по-висока от 25°C) еднократно за период от най-много 3 дни.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с капачка на върха и глава на буталото (тефлонизирана гума) с игла за инжекции (27G1/2). Всяка спринцовка съдържа 0,6 ml разтвор. Опаковки с по 1 предварително напълнена спринцовка и 1 игла, или 6 предварително напълнени спринцовки и 6 игли.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Най-напред си измийте ръцете!

1. Извадете една спринцовка от опаковката и проверете дали разтворът е бистър, безцветен и практически без видими частици. Свалете капачето от спринцовката.
2. Извадете една игла от опаковката, закрепете я на спринцовката и свалете защитното капаче от иглата.
3. Изгонете въздуха от спринцовката и иглата като държите спринцовката отвесно и леко натискате буталото нагоре. Продължете да натискате буталото, докато в спринцовката остане предписаното количество NeoRecormon.
4. Почистете кожата на мястото на инжектиране с тампонче със спирт. Образувайте кожна гънка чрез защипване на кожата между палеца и показалеца. Като държите спринцовката близо до иглата, въведете иглата в кожната гънка с бързо и решително действие. Инжектирайте разтвора на NeoRecormon. Извадете бързо иглата и натиснете мястото на инжектиране със сух стерилен тампон.

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/031/035 - 036

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 юли 1997 г.

Дата на последно подновяване: 16 юли 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NeoRecormon 20 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка с 0,6 ml разтвор съдържа 20 000 международни единици (IU), съответстващи на 166 микрограма епоетин бета (*epoetin beta*)* (рекомбинантен човешки еритропоетин).

Един ml инжекционен разтвор съдържа 33 333 IU епоетин бета.

*произведен в овариални клетки на китайски хамстер посредством рекомбинантна ДНК технология.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Фенилаланин (до 0,3 mg/спринцовка)

Натрий (по-малко от 1 mmol/спринцовка)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Безцветен, бистър до слабо опалесциращ разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

NeoRecormon е показан за:

- Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при възрастни и деца.
- Профилактика на анемия при недоносени деца с тегло при раждането от 750 до 1 500 g и гестационна възраст под 34 седмици.
- Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които получават химиотерапия.
- Повишаване на добива на автоложна кръв от пациенти в програма за автохемотрансфузия.

Употребата му при това показание трябва да бъде съобразена със съобщенията за повишен риск от тромбоемболични събития. Лечението трябва да се прилага само при пациенти с умерена анемия (Hb 10 - 13 g/dl [6,21 mmol/l – 8,07 mmol/l], без недостиг на желязо), ако не са възможни кръвоконсервиращи процедури или те са недостатъчни при планирана голяма операция, изискваща голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жените или 5 или повече единици за мъжете). Вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с NeoRecormon трябва да се започне от лекар с опит в лечението на споменатите по-горе показания. Тъй като в отделни случаи са наблюдавани анафилактични реакции, препоръчва се първата доза да се приложи под лекарско наблюдение.

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни и деца с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. NeoRecormon трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се увеличи хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не са на хемодиализа, за да се избегне пунктирането на периферни вени. При интравенозно приложение разтворът трябва да се инжектира в продължение на приблизително 2 минути, напр. при пациенти на хемодиализа през артерио-венозната фистула в края на диализата.

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Указания за съответно коригиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно коригиране на дозата според указанията. Ако скоростта на повишение на хемоглобина е по-голяма от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се повиши и приближава 12 g/dl (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25 %. Ако нивото на хемоглобина продължи да се повишава, лечението трябва да се преустанови докато нивото започне да се понижава, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително 25 % от предишната прилагана доза.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена ефективна доза на NeoRecormon за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията, като се поддържа концентрация на хемоглобина по-ниска или равна на 12 g/dl (7,45 mmol/l).

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на NeoRecormon при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. При пациенти, при които хемоглобинът се повлиява слабо от NeoRecormon, трябва да се помисли за алтернативно обяснение на слабия отговор (вж. точки 4.4 и 5.1).

При наличие на хипертония или сърдечносъдово, мозъчно-съдово или периферно съдово заболяване, седмичното увеличение на Hb и таргетния Hb трябва да се определят индивидуално, като се има предвид клиничната картина.

Лечението с NeoRecormon се разделя на два етапа.

1. Коригираща фаза

- Подкожно приложение

Началната доза е 3 x 20 IU/kg телесно тегло на седмица. Дозировката може да се увеличава през 4 седмици с 3 x 20 IU/kg и седмично, ако увеличението на Hb не е адекватно (< 0,25 g/dl на седмица).

Седмичната доза може също да се раздели на дневни дози.

- Интравенозно приложение

Началната доза е 3 x 40 IU/kg телесно тегло на седмица. Дозата може да бъде увеличена след 4 седмици до 80 IU/kg -три пъти седмично- и ако се налага по-нататъшно увеличение, то трябва да става с 20 IU/kg, три пъти седмично, през месец.

И при двата начина на приложение максималната доза не трябва да надвишава 720 IU/kg на седмица.

2. Поддържаща фаза

За да се поддържа Hb между 10 и 20 g/dl, дозата първоначално се намалява на половина от прилаганото преди това количество. След това дозата се приспособява на интервали от една или две седмици индивидуално за пациента (поддържаща доза).

В случай на подкожно приложение седмичната доза може да се даде с една инжекция седмично или да се раздели на три до седем пъти седмично. Пациентите, които са стабилни при схема на прилагане веднъж седмично, може да преминат към приложение веднъж на две седмици. В този случай може да се наложи повишение на дозата.

Резултатите от клиничните изпитвания при деца са показали, че средно, колкото по-млад е пациентът, толкова по-висока доза NeoRescomon е необходима. Въпреки това препоръчителната схема на приложение трябва да се спазва, тъй като индивидуалният отговор не може да се предвиди.

Лечението с NeoRescomon обикновено е продължително. То обаче може да се прекъсне, ако е необходимо, по всяко време. Данните от схемата на приложение веднъж седмично се основава на клинични изпитвания с продължителност на лечението от 24 седмици.

Профилактика на анемия при недоносени деца

Разтворът се прилага подкожно в дози 3 x 250 IU/kg т.т. на седмица. Малко е вероятно недоносените деца, на които вече е била прелята кръв преди началото на лечение с NeoRescomon, да получат такава полза, както децата без кръвопреливане. Препоръчителната продължителност на лечението е 6 седмици.

Лечение на симптоматична анемия, индуцирана от химиотерапия при пациенти с рак

NeoRescomon трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (напр. при концентрация на хемоглобин ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последиците от анемията може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент.

Седмичната доза може да се даде като една инжекция или да се раздели на 3 до 7 дози седмично.

Препоръчителната начална доза е 30 000 IU седмично (съответстваща на приблизително 450 IU/kg телесно тегло седмично, изчислено въз основа на пациент със средно тегло).

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Указания за съответно коригиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

Ако след 4-седмично лечение стойността на хемоглобина се повиши с поне 1 g/dl (0,62 mmol/l), използваната доза трябва да продължи да се прилага. Ако стойността на хемоглобина не се повиши с поне 1 g/dl (0,62 mmol/l), трябва да се помисли за удвояване на седмичната доза. Ако след 8-седмично лечение стойността на хемоглобина не се повиши с поне 1 g/dl (0,62 mmol/l), малко е вероятно да се получи отговор и лечението трябва да се преустанови. Лечението трябва да продължи до 4 седмици след края на химиотерапията.

Максималната доза не трябва да надхвърля 60 000 IU седмично.

След достигане на терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да се поддържа хемоглобина на това ниво. Трябва да се има предвид подходящо титриране на дозата.

Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50 %. Лечението с NeoRecormon трябва временно да се преустанови, ако нивата на хемоглобина надхвърлят 13 g/dl (8,1 mmol/l). Терапията трябва да се поднови с доза приблизително 25 % по-ниска от предишната след спадане на нивата на хемоглобина до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-ниски.

Ако повишението на хемоглобина надхвърля 2 g/dl (1,3 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза на NeoRecormon за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Лечение за увеличаване количеството на автоложната кръв

Разтворът се прилага интравенозно за приблизително 2 минути или подкожно.

NeoRecormon се прилага два пъти седмично в продължение на 4 седмици. В случаите, когато хематокритът на пациента позволява вземане на кръв, т.е. хематокритът е $\geq 33\%$, NeoRecormon се прилага в края на вземането на кръв.

През целия период на лечение не трябва да се надхвърля хематокрит от 48 %.

Дозата трябва да се определя от хирургическия екип индивидуално за всеки пациент като функция от необходимото количество кръв, което трябва да се вземе предварително, и ендогенния резерв на червени кръвни клетки:

1. Необходимото количество кръв, което трябва да се вземе предварително, зависи от очакваните кръвни загуби, евентуалното използване на кръвоконсервиращи процедури и физикалното състояние на пациента.
Това количество трябва да бъде количеството, което се очаква, че ще бъде достатъчно, за да се избегне преливането на хомоложна кръв.
Необходимото количество на предварително взетата кръв се изразява в единици, като една единица в номограмата е еквивалентна на 180 ml червени кръвни клетки.
2. Способността да се даде кръв зависи предимно от кръвния обем на пациента и от изходния хематокрит. Двата показателя определят ендогенния резерв на червени кръвни клетки, който може да се изчисли по следната формула:

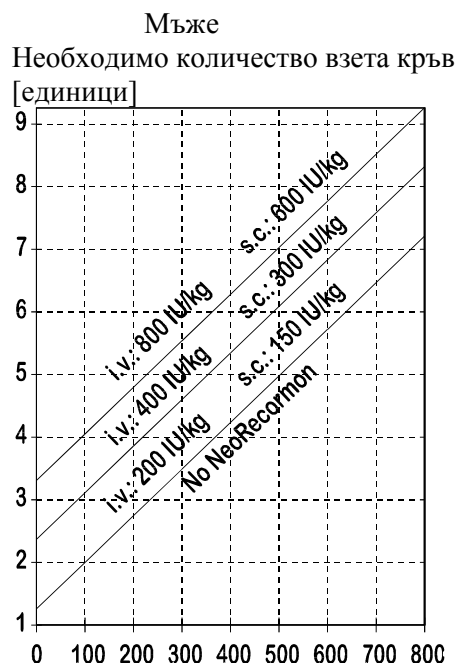
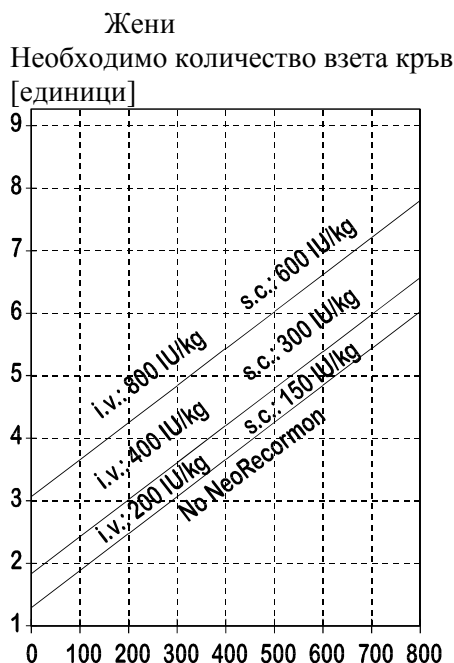
Ендогенен резерв на червени кръвни клетки = $\text{кръвен обем [ml]} \times (\text{хематокрит} - 33) \div 100$

Жени: $\text{кръвен обем [ml]} = 41 \text{ [ml/kg]} \times \text{телесно тегло [kg]} + 1\,200 \text{ [ml]}$

Мъже: $\text{кръвен обем [ml]} = 44 \text{ [ml/kg]} \times \text{телесно тегло [kg]} + 1\,600 \text{ [ml]}$

(телесно тегло $\geq 45 \text{ kg}$)

Показанията за лечение с NeoResormon и единичната доза трябва да се определят от необходимото количество предварително взета кръв и ендогенния резерв на червени кръвни клетки според следните графики:



Ендогенен резерв на червени кръвни клетки [ml]

Ендогенен резерв на червени кръвни клетки [ml]

Така определената единична доза се прилага два пъти седмично в продължение на 4 седмици. Максималната доза не трябва да надхвърля 1 600 IU/kg телесно тегло за седмица при интравенозно приложение и 1 200 IU/kg телесно тегло за седмица при подкожно приложение.

Начин на приложение

NeoResormon в предварително напълнена спринцовка е готов за употреба. Може да се инжектират само разтвори, които са бистри или слабо опалесциращи, безцветни и практически не съдържат видими частици.

NeoResormon в предварително напълнена спринцовка е стерилен продукт, но не съдържа консерванти. При никакви обстоятелства не трябва да се прилага повече от една доза с една спринцовка; лекарственият продукт е само за еднократна употреба.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Лошо контролирана хипертония.

При показанието „повишаване на добива на автоложна кръв”: миокарден инфаркт или инсулт, прекарани един месец преди лечението, нестабилна стенокардия, повишен риск от тромбоза на дълбоките вени, като анамнеза за венозна тромбоемболична болест.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

NeoResormon трябва да се прилага внимателно при наличие на рефрактерна анемия с излишък на бласти в трансформация, при епилепсия, тромбоцитоза и хронична чернодробна недостатъчност. Трябва да се изключи недостиг на фолиева киселина и витамин B₁₂, тъй като това намалява ефективността на NeoResormon.

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на NeoRecormon при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, тъй като е възможно високите кумулативни дози епоетин да са свързани с повишен риск от смъртност, сериозни сърдечносъдови и мозъчносъдови събития. При пациенти със слабо повлияване на хемоглобина от епоетини, трябва да се помисли за алтернативно обяснение на слабия отговор (вж. точки 4.2 и 5.1).

За да се осигури ефективна еритропоеза, трябва да се оценява съдържанието на желязо при всички пациенти преди и по време на лечението, като може да се наложи допълнително лечение с желязо, проведено в съответствие с терапевтичните указания.

Силно изразеното претоварване с алуминий, дължащо се на лечението на бъбречната недостатъчност, може да компрометира ефективността на NeoRecormon.

Показанието на NeoRecormon за лечение на пациенти с нефросклероза, които още не са поставени на диализа, трябва да се определи индивидуално, тъй като не може със сигурност да се изключи възможност за ускоряване на прогресирането на бъбречната недостатъчност.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки

При лечение с еритропоетини, включително NeoRecormon, се съобщава за ЧАЧКК, причинена от неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела. Доказана е кръстосана реактивност на тези антитела към всички еритропоетинови протеини и пациенти със съмнение или с потвърдено наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин не трябва да преминават към лечение с NeoRecormon (вж. точка 4.8).

ЧАЧКК при пациенти с хепатит С

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити, се налага незабавно прекратяване на лечението с епоетин и изследване за антиеритропоетинови антитела. Има съобщени случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при едновременно прилагане на епоетин. Епоетините не са одобрени за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

Проследяване на артериалното налягане

Може да се наблюдава повишено артериално налягане или влошаване на налична хипертония, особено в случаи на бързо повишение на хематокрита. Това повишение на артериалното налягане може да се лекува с лекарствени продукти. Ако повишението на артериалното налягане не може да се лекува медикаментозно, се препоръчва временно прекъсване на лечението с NeoRecormon. Особено в началото на терапията се препоръчва редовно проследяване на артериалното налягане, включително и между сеансите на диализата. Може да се появи хипертонична криза с енцефалопатия-подобни симптоми, които налагат незабавен преглед от лекар и интензивни медицински грижи. Особено внимание трябва да се обръща на внезапна пробуждаща мигреноподобна болка в главата като възможен предупредителен признак.

Хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност по време на лечение с NeoRecormon може да има умерено доза-зависимо повишение на броя на тромбоцитите в референтните граници, особено след интравенозно приложение. То намалява при продължаване на терапията. Препоръчва се броят на тромбоцитите да се проследява редовно през първите 8 седмици на лечението.

Концентрация на хемоглобина

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност не трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, надхвърляща горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. По време на клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития или мозъчно-съдови събития, включително инсулт, когато средства, стимулиращи еритропоезата (CCE), са прилагани при таргетни нива на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не са показали значителна полза, която да се дължи на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

При недоносени деца може да се наблюдава слабо повишение на броя на тромбоцитите, особено до ден 12-14 от живота и поради това тромбоцитите трябва редовно да се проследяват.

Ефекти върху туморния растеж

Епоетините представляват растежни фактори, които стимулират предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори може да са експресирани върху повърхността на различни туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува загриженост, че епоетините може да стимулират растежа на тумори. При няколко контролирани клинични изпитвания не е доказано, че епоетините подобряват общата преживяемост или намаляват риска от прогресиране на тумора при пациенти с анемия, свързана с рак.

При контролирани клинични изпитвания с употребата на NeoRecormon и други средства, стимулиращи еритропоезата (CSE) е доказано:

- скъсяване на времето до прогресиране при пациенти с напреднал рак на главата и шията, получаващи лъчелечение, когато се прилагат до таргетно ниво на хемоглобина над 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- намаление на общата преживяемост и повишаване на смъртността, отдавана на прогресиране на заболяването на 4 месеца, при пациенти с метастазирал рак на гърдата, получаващи химиотерапия, когато се прилагат до таргетно ниво на хемоглобина от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишен риск от смърт, когато се прилагат до таргетно ниво на хемоглобина от 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване, които не получават нито химиотерапия, нито лъчелечение. CSE не са показани за употреба при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при определени клинични обстоятелства контролирането на анемията при пациенти с рак чрез преливане на кръв трябва да се предпочита като начин на лечение. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да се основава на оценка на съотношението полза-риск с участието на всеки отделен пациент, като трябва да се вземе предвид конкретния клиничен контекст. Факторите, които трябва да се вземат под внимание при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий; степента на анемия; очакваната преживяемост; условията, при които е лекуван пациентът и неговите предпочитания (вж. точка 5.1).

Може да се наблюдава повишение на артериалното налягане, което трябва да се лекува медикаментозно. Поради това се препоръчва мониториране на артериалното налягане, особено в началната фаза на лечението при пациенти с рак.

Броят на тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват през определен период от време при пациенти с ракови заболявания.

При пациенти в *програма за автохемотрансфузия* може да има повишение на броя на тромбоцитите, предимно в референтните граници. Поради това се препоръчва при тези пациенти броят на тромбоцитите да се определя най-малко веднъж седмично. При повишение на тромбоцитите с повече от $150 \times 10^9/l$ или ако тромбоцитите се повишат над референтните граници, лечението с NeoRecormon трябва да се преустанови.

При недоносени бебета не може да се изключи потенциалния риск еритропоетин да причини ретинопатия, затова е необходимо повишено внимание и решението за лечение на недоносено бебе трябва да бъде балансирано спрямо потенциалната полза и риск от това лечение и наличните алтернативни възможности.

При пациенти с *хронична бъбречна недостатъчност* в хода на лечението с NeoRescormon често се налага повишение на дозата на хепарина по време на хемодиализа, поради повишения хематокрит. Възможно е запущване на диализната система, ако хепаринизацията не е оптимална.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, изложени на риск от тромбоза на шънта трябва да се обмисли възможността за ранна ревизия на шънта и профилактика на тромбозата чрез приемане на ацетилсалицилова киселина например.

Нивата на серумния калий и фосфат трябва да се проследяват внимателно по време на лечение с NeoRescormon. Има съобщения за увеличение на калия при някои уремични пациенти, получаващи NeoRescormon, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка. Ако се установи повишено или повишаващо се ниво на калия, трябва да се обмисли преустановяване на приложението на NeoRescormon до коригиране на нивото.

При употребата на NeoRescormon в програмата за автохемотрансфузия трябва да се имат предвид официалните указания за принципите при вземане на кръв, по-специално:

- само пациенти с хематокрит $\geq 33\%$ (хемоглобин ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l]) трябва да дават кръв;
- трябва да се обърне специално внимание на пациенти с тегло под 50 kg;
- единичният обем взета кръв не трябва да надхвърля приблизително 12 % от изчисления кръвен обем на пациента.

Лечението трябва да се запази за пациенти, за които се счита, че е особено важно да се избегне преливането на хомоложна кръв, като се има предвид преценката риск/полза при преливане на хомоложна кръв.

Злоупотреба

Злоупотребата от здрави лица може да доведе до прекомерно увеличение на хематокрита. Това може да бъде свързано с животозастрашаващи усложнения на сърдечносъдовата система.

Помощни вещества

NeoRescormon в предварително напълнена спринцовка съдържа до 0,3 mg фенилаланин във всяка спринцовка като помощно вещество. Това трябва да се има предвид при пациенти с тежка форма на фенилкетонурия.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

Проследяемост на NeoRescormon

За да се подобри проследяемостта на средствата, стимулиращи еритропоезата (CCE), търговското име на прилаганото CCE трябва ясно да се впише (или обяви) в картоната на пациента.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клиничните резултати, получени досега, не показват никакво взаимодействие на NeoRescormon с други лекарствени продукти.

Опитите с животни са показали, че епоетин бета не повишава миелотоксичността на цитостатиците като етопозид, цисплатин, циклофосфамид и флуороурацил.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Бременност

За епоетин бета липсват клинични данни за експозиция по време на бременност. Необходимо е повишено внимание, когато се предписва на бременни жени.

Кърмене

Не е известно дали епоетин бета се екскретира в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с епоетин бета, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с епоетин бета за жената.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

NeoRecormon не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Въз основа на резултати от клинични изпитвания, включващи 1 725 пациенти, се очаква приблизително 8 % от пациентите, лекувани с NeoRecormon, да получат нежелани реакции.

Анемични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Най-честата нежелана лекарствена реакция по време на лечение с NeoRecormon е повишаване на артериалното налягане или влошаване на налична хипертония, особено при бързо покачване на хематокрита (вж. точка 4.4). Може да възникнат хипертонични кризи с енцефалопатия-подобни симптоми (напр. главоболие и объркано състояние, сензомоторни нарушения – като нарушения на речта или нарушение на походката – до тонично-клонични гърчове), включително и при пациенти с иначе нормално или ниско артериално налягане (вж. точка 4.4).

Може да възникне шънтова тромбоза, особено при пациенти със склонност към хипотония или с усложнения на артерио-венозната фистула (напр. стенози, аневризми), вж. точка 4.4. В повечето случаи, се наблюдава понижаване на стойностите на серумния феритин едновременно с увеличение на хематокрита (вж. точка 4.4). Освен това, в изолирани случаи е наблюдавано преходно повишение на нивата на серумния калий и фосфат (вж. точка 4.4).

В отделни случаи се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетин антитела, свързана с лечението с NeoRecormon. В случай, че се диагностицира анти-еритропоетин антитяло медирана ЧАЧК, терапията с NeoRecormon трябва да се преустанови и пациентите трябва да преминат към лечение с друг еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 1 по-долу.

Пациенти с онкологични заболявания

Главоболие, свързано с лечението с епоетин бета, и хипертония, която може да се лекува медикаментозно, са чести нежелани реакции (вж. точка 4.4).

При някои пациенти се наблюдава понижаване на стойностите на серумното желязо (вж. точка 4.4).

Клиничните изпитвания са показали по-висока честота на тромбоемболични събития при пациенти с рак, лекувани с NeoRecormon, в сравнение с нелекувани контроли или плацебо. При пациенти, лекувани с NeoRecormon, тази честота е 7 % в сравнение с 4 % при контролите. Това не е свързано с повишение на смъртността от тромбоемболични събития в сравнение с контролите.

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 2 по-долу.

Пациенти в програма за автохемотрансфузия на автоложна кръв

Съобщава се, че пациентите в програма за автохемотрансфузия на автоложна кръв показват малко по-висока честота на тромбоемболични събития. Не е установена обаче причинно-следствена връзка с лечението с NeoRecormon.

По време на плацебо-контролирани клинични изпитвания временният недостиг на желязо е бил по-изразен при пациентите, лекувани с NeoRecormon, отколкото при контролите (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 3 по-долу.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени според системо-органен клас по MedDRA и категория по честота.

Категориите по честота са определени с помощта на следната конвенция:

много чести ($>1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$); много редки ($<1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции, свързани с лечението с NeoRecormon в контролирани клинични изпитвания при пациенти с ХБН

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Съдови нарушения	Хипертония	Чести
	Хипертонична криза	Нечести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Шънтова тромбоза	Редки
	Тромбоцитоза	Много редки

Таблица 2: Нежелани реакции, свързани с лечението с NeoRecormon в контролирани клинични изпитвания при пациенти с онкологични заболявания

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Съдови нарушения	Хипертония	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоемболично събитие	Чести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести

Таблица 3: Нежелани реакции, свързани с лечението с NeoRecormon в контролирани клинични изпитвания при пациенти в програма за автохемотрансфузия на автоложна кръв

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести

Недоносени кърмачета

Понижението на стойностите на серумния феритин е много често (вж. точка 4.4).

Описание на избрани нежелани реакции

Рядко може да се появят кожни реакции, свързани с лечението с епоетин бета, като обрив, сърбеж, уртикария или реакции на мястото на инжектиране. В много редки случаи са докладвани анафилактични реакции, свързани с лечението с епоетин бета. При контролирани клинични изпитвания обаче не е намерена повишена честота на реакциите на свръхчувствителност.

В много редки случаи, особено в началото на лечението, се съобщава за грипоподобни симптоми, свързани с лечението с епоетин бета, като втрисане, студени тръпки, главоболие,

болки в крайниците, неразположение и/или болка в костите. Тези реакции са били слаби или умерени и са отзвучали след няколко часа или дни.

В едно контролирано клинично изпитване с епоетин алфа или дарбепоедин алфа, честотата на инсулт се съобщава като честа.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Терапевтичната граница на NeoRecormon е много широка. Дори и при много високи серумни нива, не са наблюдавани симптоми на отравяне.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антианемично средство; АТС код: B03XA01

Механизъм на действие

Еритропоетин е гликопротеин, който стимулира образуването на еритроцити от прекурсори на стволовите клетки. Той действа като фактор, стимулиращ митозата, и като хормон на диференциацията.

Епоетин бета, активното вещество на NeoRecormon, е идентичен по аминокиселинен и въглехидратен състав с еритропоетина, който е изолиран от урината на пациенти с анемия.

Биологичната ефикасност на епоетин бета е доказана след интравенозно и подкожно приложение на различни животински модели *in vivo* (нормални и уремични плъхове, полицитемични мишки, кучета). След приложение на епоетин бета се повишават броят на еритроцитите, стойностите на хемоглобина и броят на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на ⁵⁹Fe.

Повишено инкорпориране на ³H-тимидин в еритроидни ядрени клетки от слезка е наблюдавано *in vitro* (култура от миши клетки от слезка) след инкубиране с епоетин бета.

Изследванията на клетъчни култури от клетки от човешки костен мозък показват, че епоетин бета стимулира еритропоезата специфично и не повлиява левкопоезата. Не е открито цитотоксично действие на епоетин бета върху костен мозък или човешки кожни клетки.

Сред приложение на единична доза епоетин бета не са наблюдавани ефекти върху поведението и локомоторната активност на мишки и върху циркулаторната и респираторната функция на кучета.

Клинична ефикасност и безопасност

В едно рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, които не са на диализа, с диабет тип 2 и нива на хемоглобина ≤ 11 g/dL, пациентите са получавали или лечение с дарбепоедин алфа до таргетни нива на хемоглобина 13 g/dL, или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не отговаря на основната цел да покаже намаление на риска от смъртност от всякакви причини, сърдечно-съдова заболяемост или терминална бъбречна недостатъчност (ТБН). Анализът на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следния коефициент на риска (95 % ДИ): смърт 1,05 (0,92 - 1,21), инсулт 1,92 (1,38, - 2,68), застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) 0,89

(0,74 - 1,08), миокарден инфаркт (МИ) 0,96 (0,75 - 1,23), хоспитализация по повод исхемия на миокарда 0,84 (0,55 - 1,27), ТБН 1,02 (0,87 - 1,18).

Извършени са сборни *post hoc* анализи на клинични проучвания със ССЕ при пациенти с ХБН (които са на диализа, не са на диализа, имат или нямат диабет). Наблюдавана е тенденция към повишен риск от обща смъртност, сърдечносъдови и мозъчносъдови събития, свързани с по-високи кумулативни дози ССЕ, независимо от наличието или отсъствието на диабет или диализа (вж. точки 4.2 и 4.4).

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на редица туморни клетки.

В пет големи контролирани клинични изпитвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са били двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания и едно е било отворено клинично изпитване. При две от изпитванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от клиничните изпитвания е била >13 g/dl. При останалите три изпитвания тя е била 12-14 g/dl. В отвореното клинично изпитване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани изпитвания коефициентът на риск за общата преживяемост е вариал между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват устойчива необяснима статистически значимо повишена смъртност при пациентите с анемия, свързана с различни чести видове рак, които са получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост в клиничните изпитвания не може да се обясни задоволително с разликата в честотата на тромбозата и свързаните усложнения между групата, лекувана с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролната група.

Мета-анализ, основан на данни при отделните пациенти, който включва данни от всички 12 контролирани клинични изпитвания, провеждани с NeoRecormon (n=2301) при пациенти с анемия, свързана с рак, показва обща точка за коефициент на риск за преживяемост, оценена на 1,13 в полза на контролите (95 % ДИ 0,87; 1,46). При пациенти с хемоглобин ≤ 10 g/dl (n=899) на изходно ниво общата точка за коефициент на риск за преживяемост е оценена на 0,98 (95 % ДИ 0,68 до 1,40). Повишен относителен риск за тромбоемболични събития е наблюдаван в общата популация (RR 1,62, 95 % ДИ: 1,13, 2,31).

Извършен е също и анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 пациенти с рак (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без терапия), участващи в 53 контролирани клинични изпитвания, които включват няколко епоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава оценка на коефициент на риска 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00; 1,12; 53 клинични изпитвания и 13 933 пациенти), а при пациентите с рак, получавали химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97; 1,11; 38 клинични изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също и значимо повишен относителен риск за тромбоемболични събития при пациентите с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В много редки случаи е наблюдавана поява на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела със или без чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) по време на rHuEPO терапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните изследвания при здрави доброволци и уремични пациенти са показали, че времето на полуелиминиране на интравенозно приложен епоетин бета е между 4 и 12 часа и че обемът на разпределение съответства на един до два пъти плазмения обем. Аналогични резултати са намерени при опити върху уремични и нормални плъхове.

След подкожно приложение на епоетин бета на уремични пациенти протрахираната резорбция води до плато на серумната концентрация, като максималната концентрация се достига след средно 12 - 28 часа. Терминалният полуживот е по-дълъг след интравенозно приложение, средно 13 - 28 часа.

Бионаличността на епоетин бета след подкожно приложение е между 23 и 42 % в сравнение с интравенозното приложение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и репродуктивна токсичност.

Проучване за карциногенност с хомоложен еритропоетин при мишки не е показало признаци на пролиферативен или туморогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Урея,
Натриев хлорид,
Полисорбат 20,
Натриев дихидроген фосфат дихидрат,
Динатриев фосфат додекахидрат,
Калциев хлорид дихидрат,
Глицин,
L-Левцин,
L-Изолевцин,
L-Треонин,
L-Глутаминова киселина,
L-Фенилаланин,
Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторната употреба пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява на стайна температура (не по-висока от 25°C) еднократно за период от най-много 3 дни.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с капачка на върха и глава на буталото (тефлонизирана гума) с игла за инжекции (27G1/2). Всяка спринцовка съдържа 0,6 ml разтвор. Опаковки с по 1 предварително напълнена спринцовка и 1 игла, или 6 предварително напълнени спринцовки и 6 игли.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Най-напред си измийте ръцете!

1. Извадете една спринцовка от опаковката и проверете дали разтворът е бистър, безцветен и практически без видими частици. Свалете капачето от спринцовката.
2. Извадете една игла от опаковката, закрепете я на спринцовката и свалете защитното капаче от иглата.
3. Изгонете въздуха от спринцовката и иглата като държите спринцовката отвесно и леко натискате буталото нагоре. Продължете да натискате буталото, докато в спринцовката остане предписаното количество NeoRecormon.
4. Почистете кожата на мястото на инжектиране с тампонче със спирт. Образувайте кожна гънка чрез зашиване на кожата между палеца и показалеца. Като държите спринцовката близо до иглата, въведете иглата в кожната гънка с бързо и решително действие. Инжектирайте разтвора на NeoRecormon. Извадете бързо иглата и натиснете мястото на инжектиране със сух стерилен тампон.

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/031/037 - 038

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 юли 1997 г.

Дата на последно подновяване: 16 юли 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NeoRecormon 30 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Една предварително напълнена спринцовка с 0,6 ml разтвор съдържа 30 000 международни единици (IU), съответстващи на 250 микрограма епоетин бета (*epoetin beta*)* (рекомбинантен човешки еритропоетин).

Един ml инжекционен разтвор съдържа 50 000 IU епоетин бета.

*произведен в овариални клетки на китайски хамстер посредством рекомбинантна ДНК технология.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Фенилаланин (до 0,3 mg/спринцовка)

Натрий (по-малко от 1 mmol/спринцовка)

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор.

Безцветен, бистър до слабо опалесциращ разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

NeoRecormon е показан за:

- Лечение на симптоматична анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност при възрастни и деца.
- Профилактика на анемия при недоносени деца с тегло при раждането от 750 до 1 500 g и гестационна възраст под 34 седмици.
- Лечение на симптоматична анемия при възрастни пациенти с немиелоидни злокачествени заболявания, които получават химиотерапия.
- Повишаване на добива на автоложна кръв от пациенти в програма за автохемотрансфузия.

Употребата му при това показание трябва да бъде съобразена със съобщенията за повишен риск от тромбоемболични събития. Лечението трябва да се прилага само при пациенти с умерена анемия (Hb 10 - 13 g/dl [6,21 mmol/l – 8,07 mmol/l], без недостиг на желязо), ако не са възможни кръвоконсервиращи процедури или те са недостатъчни при планирана голяма операция, изискваща голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жените или 5 или повече единици за мъжете). Вижте точка 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с NeoRecormon трябва да се започне от лекар с опит в лечението на споменатите по-горе показания. Тъй като в отделни случаи са наблюдавани анафилактични реакции, препоръчва се първата доза да се приложи под лекарско наблюдение.

Дозировка

Лечение на симптоматична анемия при възрастни и деца с хронична бъбречна недостатъчност

Симптомите на анемията и последствията от нея може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент. NeoRecormon трябва да се прилага подкожно или интравенозно, за да се увеличи хемоглобина до не повече от 12 g/dl (7,5 mmol/l). Подкожното приложение е за предпочитане при пациенти, които не са на хемодиализа, за да се избегне пункцирането на периферни вени. При интравенозно приложение разтворът трябва да се инжектира в продължение на приблизително 2 минути, напр. при пациенти на хемодиализа през артерио-венозната фистула в края на диализата.

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Указания за съответно коригиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

Трябва да се избягва повишение на хемоглобина с над 2 g/dl (1,25 mmol/l) за период от четири седмици. Ако това се случи, трябва да се извърши съответно коригиране на дозата според указанията. Ако скоростта на повишение на хемоглобина е по-голяма от 2 g/dl (1,25 mmol/l) за един месец или ако нивото на хемоглобина се повиши и приближава 12 g/dl (7,45 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25 %. Ако нивото на хемоглобина продължи да се повишава, лечението трябва да се преустанови докато нивото започне да се понижава, като в този момент терапията трябва да се поднови с доза приблизително 25 % от предишната прилагана доза.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена ефективна доза на NeoRecormon за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията, като се поддържа концентрация на хемоглобина по-ниска или равна на 12 g/dl (7,45 mmol/l).

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на NeoRecormon при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност. При пациенти, при които хемоглобинът се повлиява слабо от NeoRecormon, трябва да се помисли за алтернативно обяснение на слабия отговор (вж. точки 4.4 и 5.1).

При наличие на хипертония или сърдечносъдово, мозъчно-съдово или периферно съдово заболяване, седмичното увеличение на Hb и таргетния Hb трябва да се определят индивидуално, като се има предвид клиничната картина.

Лечението с NeoRecormon се разделя на два етапа.

1. Коригираща фаза

- Подкожно приложение

Началната доза е 3 x 20 IU/kg телесно тегло на седмица. Дозировката може да се увеличава през 4 седмици с 3 x 20 IU/kg и седмично, ако увеличението на Hb не е адекватно (< 0,25 g/dl на седмица).

Седмичната доза може също да се раздели на дневни дози.

- Интравенозно приложение

Началната доза е 3 x 40 IU/kg телесно тегло на седмица. Дозата може да бъде увеличена след 4 седмици до 80 IU/kg -три пъти седмично- и ако се налага по-нататъшно увеличение, то трябва да става с 20 IU/kg, три пъти седмично, през месец.

И при двата начина на приложение максималната доза не трябва да надвишава 720 IU/kg на седмица.

2. Поддържаща фаза

За да се поддържа Hb между 10 и 20 g/dl, дозата първоначално се намалява на половина от прилаганото преди това количество. След това дозата се приспособява на интервали от една или две седмици индивидуално за пациента (поддържаща доза).

В случай на подкожно приложение седмичната доза може да се даде с една инжекция седмично или да се раздели на три до седем пъти седмично. Пациентите, които са стабилни при схема на прилагане веднъж седмично, може да преминат към приложение веднъж на две седмици. В този случай може да се наложи повишение на дозата.

Резултатите от клиничните изпитвания при деца са показали, че средно, колкото по-млад е пациентът, толкова по-висока доза NeoRescormon е необходима. Въпреки това препоръчителната схема на приложение трябва да се спазва, тъй като индивидуалният отговор не може да се предвиди.

Лечението с NeoRescormon обикновено е продължително. То обаче може да се прекъсне, ако е необходимо, по всяко време. Данните от схемата на приложение веднъж седмично се основава на клинични изпитвания с продължителност на лечението от 24 седмици.

Профилактика на анемия при недоносени деца

Разтворът се прилага подкожно в дози 3 x 250 IU/kg т.т. на седмица. Малко е вероятно недоносените деца, на които вече е била прелята кръв преди началото на лечение с NeoRescormon, да получат такава полза, както децата без кръвопреливане. Препоръчителната продължителност на лечението е 6 седмици.

Лечение на симптоматична анемия, индуцирана от химиотерапия при пациенти с рак

NeoRescormon трябва да се прилага подкожно при пациенти с анемия (напр. при концентрация на хемоглобин ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите и последиците от анемията може да варират според възрастта, пола и цялостното социално значение на заболяването. Необходима е лекарска оценка на клиничния ход и състоянието на всеки отделен пациент.

Седмичната доза може да се даде като една инжекция или да се раздели на 3 до 7 дози седмично.

Препоръчителната начална доза е 30 000 IU седмично (съответстваща на приблизително 450 IU/kg телесно тегло седмично, изчислено въз основа на пациент със средно тегло).

Поради вариабилност при даден пациент понякога може да се наблюдават отделни стойности на хемоглобина над и под желаното ниво. Вариабилността на хемоглобина трябва да се овладява чрез контролиране на дозата, като се приемат таргетни граници от 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Трябва да се избягва поддържане на нива на хемоглобина над 12 g/dl (7,5 mmol/l). Указания за съответно коригиране на дозата, когато нивата на хемоглобина надхвърлят 12 g/dl (7,5 mmol/l), са дадени по-долу.

Ако след 4-седмично лечение стойността на хемоглобина се повиши с поне 1 g/dl (0,62 mmol/l), използваната доза трябва да продължи да се прилага. Ако стойността на хемоглобина не се повиши с поне 1 g/dl (0,62 mmol/l), трябва да се помисли за удвояване на седмичната доза. Ако след 8-седмично лечение стойността на хемоглобина не се повиши с поне 1 g/dl (0,62 mmol/l), малко е вероятно да се получи отговор и лечението трябва да се преустанови. Лечението трябва да продължи до 4 седмици след края на химиотерапията.

Максималната доза не трябва да надхвърля 60 000 IU седмично.

След достигане на терапевтичната цел за отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %, за да се поддържа хемоглобина на това ниво. Трябва да се има предвид подходящо титриране на дозата.

Ако хемоглобинът надхвърли 12 g/dl (7,5 mmol/l), дозата трябва да се намали с приблизително 25 до 50 %. Лечението с NeoRecormon трябва временно да се преустанови, ако нивата на хемоглобина надхвърлят 13 g/dl (8,1 mmol/l). Терапията трябва да се поднови с доза приблизително 25 % по-ниска от предишната след спадане на нивата на хемоглобина до 12 g/dl (7,5 mmol/l) или по-ниски.

Ако повишението на хемоглобина надхвърля 2 g/dl (1,3 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да се намали с 25 до 50 %.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно, за да е сигурно, че се използва най-ниската одобрена доза на NeoRecormon за осигуряване на адекватен контрол на симптомите на анемията.

Лечение за увеличаване количеството на автоложната кръв

Разтворът се прилага интравенозно за приблизително 2 минути или подкожно.

NeoRecormon се прилага два пъти седмично в продължение на 4 седмици. В случаите, когато хематокритът на пациента позволява вземане на кръв, т.е. хематокритът е ≥ 33 %, NeoRecormon се прилага в края на вземането на кръв.

През целия период на лечение не трябва да се надхвърля хематокрит от 48 %.

Дозата трябва да се определя от хирургическия екип индивидуално за всеки пациент като функция от необходимото количество кръв, което трябва да се вземе предварително, и ендогенния резерв на червени кръвни клетки:

1. Необходимото количество кръв, което трябва да се вземе предварително, зависи от очакваните кръвни загуби, евентуалното използване на кръвоконсервиращи процедури и физикалното състояние на пациента.
Това количество трябва да бъде количеството, което се очаква, че ще бъде достатъчно, за да се избегне преливането на хомоложна кръв.
Необходимото количество на предварително взетата кръв се изразява в единици, като една единица в номограмата е еквивалентна на 180 ml червени кръвни клетки.
2. Способността да се даде кръв зависи предимно от кръвния обем на пациента и от изходния хематокрит. Двата показателя определят ендогенния резерв на червени кръвни клетки, който може да се изчисли по следната формула:

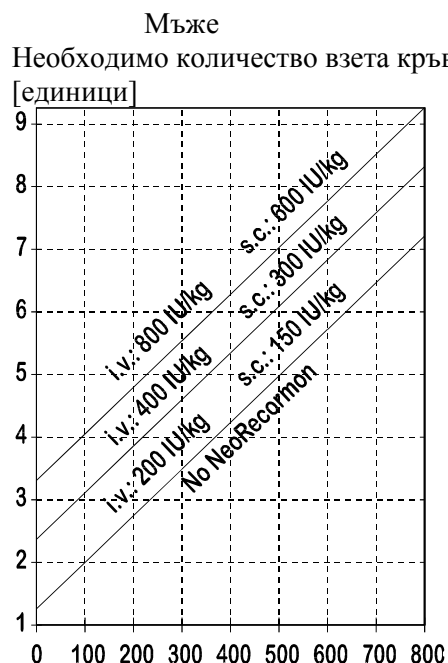
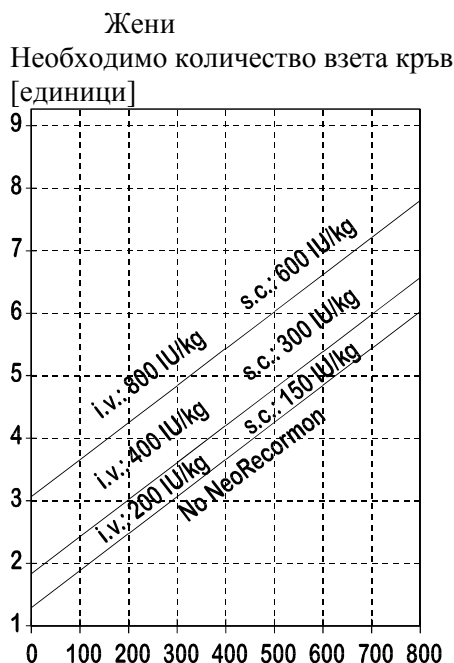
Ендогенен резерв на червени кръвни клетки = $\text{кръвен обем [ml]} \times (\text{хематокрит} - 33) \div 100$

Жени: $\text{кръвен обем [ml]} = 41 \text{ [ml/kg]} \times \text{телесно тегло [kg]} + 1\,200 \text{ [ml]}$

Мъже: $\text{кръвен обем [ml]} = 44 \text{ [ml/kg]} \times \text{телесно тегло [kg]} + 1\,600 \text{ [ml]}$

(телесно тегло ≥ 45 kg)

Показанията за лечение с NeoRescormon и единичната доза трябва да се определят от необходимото количество предварително взета кръв и ендогенния резерв на червени кръвни клетки според следните графики:



Ендогенен резерв на червени кръвни клетки [ml]

Ендогенен резерв на червени кръвни клетки [ml]

Така определената единична доза се прилага два пъти седмично в продължение на 4 седмици. Максималната доза не трябва да надхвърля 1 600 IU/kg телесно тегло за седмица при интравенозно приложение и 1 200 IU/kg телесно тегло за седмица при подкожно приложение.

Начин на приложение

NeoRescormon в предварително напълнена спринцовка е готов за употреба. Може да се инжектират само разтвори, които са бистри или слабо опалесциращи, безцветни и практически не съдържат видими частици.

NeoRescormon в предварително напълнена спринцовка е стерилен продукт, но не съдържа консерванти. При никакви обстоятелства не трябва да се прилага повече от една доза с една спринцовка; лекарственият продукт е само за еднократна употреба.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Лошо контролирана хипертония.

При показанието „повишаване на добива на автоложна кръв”: миокарден инфаркт или инсулт, прекарани един месец преди лечението, нестабилна стенокардия, повишен риск от тромбоза на дълбоките вени, като анамнеза за венозна тромбоемболична болест.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

NeoRescormon трябва да се прилага внимателно при наличие на рефрактерна анемия с излишък на бласти в трансформация, при епилепсия, тромбоцитоза и хронична чернодробна недостатъчност. Трябва да се изключи недостиг на фолиева киселина и витамин B₁₂, тъй като това намалява ефективността на NeoRescormon.

Необходимо е внимание при повишаване на дозата на NeoRecormon при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, тъй като е възможно високите кумулативни дози епоетин да са свързани с повишен риск от смъртност, сериозни сърдечносъдови и мозъчносъдови събития. При пациенти със слабо повлияване на хемоглобина от епоетини, трябва да се помисли за алтернативно обяснение на слабия отговор (вж. точки 4.2 и 5.1).

За да се осигури ефективна еритропоеза, трябва да се оценява съдържанието на желязо при всички пациенти преди и по време на лечението, като може да се наложи допълнително лечение с желязо, проведено в съответствие с терапевтичните указания.

Силно изразеното претоварване с алуминий, дължащо се на лечението на бъбречната недостатъчност, може да компрометира ефективността на NeoRecormon.

Показанието на NeoRecormon за лечение на пациенти с нефросклероза, които още не са поставени на диализа, трябва да се определи индивидуално, тъй като не може със сигурност да се изключи възможност за ускоряване на прогресирането на бъбречната недостатъчност.

Чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК)

При лечение с еритропоетини, включително NeoRecormon, се съобщава за ЧАЧКК, причинена от неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела. Доказана е кръстосана реактивност на тези антитела към всички еритропоетинови протеини и пациенти със съмнение или с потвърдено наличие на неутрализиращи антитела към еритропоетин не трябва да преминават към лечение с NeoRecormon (вж. точка 4.8).

ЧАЧКК при пациенти с хепатит С

Парадоксално намаление на хемоглобина и развитие на тежка анемия, свързана с нисък брой ретикулоцити, се налага незабавно прекратяване на лечението с епоетин и изследване за антиеритропоетинови антитела. Има съобщени случаи при пациенти с хепатит С, лекувани с интерферон и рибавирин, при едновременно прилагане на епоетин. Епоетините не са одобрени за лечение на анемия, свързана с хепатит С.

Проследяване на артериалното налягане

Може да се наблюдава повишено артериално налягане или влошаване на налична хипертония, особено в случаи на бързо повишение на хематокрита. Това повишение на артериалното налягане може да се лекува с лекарствени продукти. Ако повишението на артериалното налягане не може да се лекува медикаментозно, се препоръчва временно прекъсване на лечението с NeoRecormon. Особено в началото на терапията се препоръчва редовно проследяване на артериалното налягане, включително и между сеансите на диализата. Може да се появи хипертонична криза с енцефалопатия-подобни симптоми, които налагат незабавен преглед от лекар и интензивни медицински грижи. Особено внимание трябва да се обръща на внезапна пробуждаща мигреноподобна болка в главата като възможен предупредителен признак.

Хронична бъбречна недостатъчност

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност по време на лечение с NeoRecormon може да има умерено доза-зависимо повишение на броя на тромбоцитите в референтните граници, особено след интравенозно приложение. То намалява при продължаване на терапията. Препоръчва се броят на тромбоцитите да се проследява редовно през първите 8 седмици на лечението.

Концентрация на хемоглобина

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност не трябва да се поддържа концентрация на хемоглобина, надхвърляща горната граница на таргетната концентрация на хемоглобина, препоръчана в точка 4.2. По време на клиничните изпитвания е наблюдаван повишен риск от смърт и сериозни сърдечно-съдови събития или мозъчно-съдови събития, включително инсулт, когато средства, стимулиращи еритропоезата (CCE), са прилагани при таргетни нива на хемоглобин над 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Контролираните клинични изпитвания не са показали значителна полза, която да се дължи на епоетините, когато концентрацията на хемоглобина се повиши над нивото, необходимо за контролиране на симптомите на анемията и за избягване на кръвопреливане.

При недоносени деца може да се наблюдава слабо повишение на броя на тромбоцитите, особено до ден 12-14 от живота и поради това тромбоцитите трябва редовно да се проследяват.

Ефекти върху туморния растеж

Епоетините представляват растежни фактори, които стимулират предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори може да са експресирани върху повърхността на различни туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува загриженост, че епоетините може да стимулират растежа на тумори. При няколко контролирани клинични изпитвания не е доказано, че епоетините подобряват общата преживяемост или намаляват риска от прогресиране на тумора при пациенти с анемия, свързана с рак.

При контролирани клинични изпитвания с употребата на NeoRecormon и други средства, стимулиращи еритропоезата (CSE) е доказано:

- скъсяване на времето до прогресиране при пациенти с напреднал рак на главата и шията, получаващи лъчелечение, когато се прилагат до таргетно ниво на хемоглобина над 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- намаление на общата преживяемост и повишаване на смъртността, отдавана на прогресиране на заболяването на 4 месеца, при пациенти с метастазирал рак на гърдата, получаващи химиотерапия, когато се прилагат до таргетно ниво на хемоглобина от 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- повишен риск от смърт, когато се прилагат до таргетно ниво на хемоглобина от 12 g/dl (7,5 mmol/l) при пациенти с активно злокачествено заболяване, които не получават нито химиотерапия, нито лъчелечение. CSE не са показани за употреба при тази популация пациенти.

С оглед на горното, при определени клинични обстоятелства контролирането на анемията при пациенти с рак чрез преливане на кръв трябва да се предпочита като начин на лечение. Решението за прилагане на рекомбинантни еритропоетини трябва да се основава на оценка на съотношението полза-риск с участието на всеки отделен пациент, като трябва да се вземе предвид конкретния клиничен контекст. Факторите, които трябва да се вземат под внимание при тази оценка, трябва да включват вида на тумора и неговия стадий; степента на анемия; очакваната преживяемост; условията, при които е лекуван пациентът и неговите предпочитания (вж. точка 5.1).

Може да се наблюдава повишение на артериалното налягане, което трябва да се лекува медикаментозно. Поради това се препоръчва мониториране на артериалното налягане, особено в началната фаза на лечението при пациенти с рак.

Броят на тромбоцитите и нивото на хемоглобина също трябва да се проследяват през определен период от време при пациенти с ракови заболявания.

При пациенти в *програма за автохемотрансфузия* може да има повишение на броя на тромбоцитите, предимно в референтните граници. Поради това се препоръчва при тези пациенти броят на тромбоцитите да се определя най-малко веднъж седмично. При повишение на тромбоцитите с повече от $150 \times 10^9/l$ или ако тромбоцитите се повишат над референтните граници, лечението с NeoRecormon трябва да се преустанови.

При недоносени бебета не може да се изключи потенциалния риск еритропоетин да причини ретинопатия, затова е необходимо повишено внимание и решението за лечение на недоносено бебе трябва да бъде балансирано спрямо потенциалната полза и риска от това лечение и наличните алтернативни възможности.

При пациенти с *хронична бъбречна недостатъчност* в хода на лечението с NeoRescormon често се налага повишение на дозата на хепарина по време на хемодиализа, поради повишения хематокрит. Възможно е запущване на диализната система, ако хепаринизацията не е оптимална.

При пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, изложени на риск от тромбоза на шънта трябва да се обмисли възможността за ранна ревизия на шънта и профилактика на тромбозата чрез приемане на ацетилсалицилова киселина например.

Нивата на серумния калий и фосфат трябва да се проследяват внимателно по време на лечение с NeoRescormon. Има съобщения за увеличение на калия при някои уремични пациенти, получаващи NeoRescormon, въпреки че не е установена причинно-следствена връзка. Ако се установи повишено или повишаващо се ниво на калия, трябва да се обмисли преустановяване на приложението на NeoRescormon до коригиране на нивото.

При употребата на NeoRescormon в програмата за автохемотрансфузия трябва да се имат предвид официалните указания за принципите при вземане на кръв, по-специално:

- само пациенти с хематокрит ≥ 33 % (хемоглобин ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l]) трябва да дават кръв;
- трябва да се обърне специално внимание на пациенти с тегло под 50 kg;
- единичният обем взета кръв не трябва да надхвърля приблизително 12 % от изчисления кръвен обем на пациента.

Лечението трябва да се запази за пациенти, за които се счита, че е особено важно да се избегне преливането на хомоложна кръв, като се има предвид преценката риск/полза при преливане на хомоложна кръв.

Злоупотреба

Злоупотребата от здрави лица може да доведе до прекомерно увеличение на хематокрита. Това може да бъде свързано с животозастрашаващи усложнения на сърдечносъдовата система.

Помощни вещества

NeoRescormon в предварително напълнена спринцовка съдържа до 0,3 mg фенилаланин във всяка спринцовка като помощно вещество. Това трябва да се има предвид при пациенти с тежка форма на фенилкетонурия.

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на спринцовка, т.е. практически не съдържа натрий.

Проследяемост на NeoRescormon

За да се подобри проследяемостта на средствата, стимулиращи еритропоезата (CCE), търговското име на прилаганото CCE трябва ясно да се впише (или обяви) в картоната на пациента.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Клиничните резултати, получени досега, не показват никакво взаимодействие на NeoRescormon с други лекарствени продукти.

Опитите с животни са показали, че епоетин бета не повишава миелотоксичността на цитостатиците като етопозид, цисплатин, циклофосфамид и флуороурацил.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Фертилитет

Проучванията при животни не показват пряко или непряко вредно въздействие върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Бременност

За епоетин бета липсват клинични данни за експозиция по време на бременност. Необходимо е повишено внимание, когато се предписва на бременни жени.

Кърмене

Не е известно дали епоетин бета се екскретира в кърмата. Трябва да се вземе решение дали да се продължи/преустанови кърменето или да се продължи/преустанови терапията с епоетин бета, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с епоетин бета за жената.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

NeoRecormon не повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Въз основа на резултати от клинични изпитвания, включващи 1 725 пациенти, се очаква приблизително 8 % от пациентите, лекувани с NeoRecormon, да получат нежелани реакции.

Анемични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Най-честата нежелана лекарствена реакция по време на лечение с NeoRecormon е повишаване на артериалното налягане или влошаване на налична хипертония, особено при бързо покачване на хематокрита (вж. точка 4.4). Може да възникнат хипертонични кризи с енцефалопатия-подобни симптоми (напр. главоболие и объркано състояние, сензомоторни нарушения – като нарушения на речта или нарушение на походката – до тонично-клонични гърчове), включително и при пациенти с иначе нормално или ниско артериално налягане (вж. точка 4.4).

Може да възникне шънтова тромбоза, особено при пациенти със склонност към хипотония или с усложнения на артерио-венозната фистула (напр. стенози, аневризми), вж. точка 4.4. В повечето случаи, се наблюдава понижаване на стойностите на серумния феритин едновременно с увеличение на хематокрита (вж. точка 4.4). Освен това, в изолирани случаи е наблюдавано преходно повишение на нивата на серумния калий и фосфат (вж. точка 4.4).

В отделни случаи се съобщава за чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧК), медирана от неутрализиращи анти-еритропоетин антитела, свързана с лечението с NeoRecormon. В случай, че се диагностицира анти-еритропоетин антитяло медирана ЧАЧК, терапията с NeoRecormon трябва да се преустанови и пациентите трябва да преминат към лечение с друг еритропоетин протеин (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 1 по-долу.

Пациенти с онкологични заболявания

Главоболие, свързано с лечението с епоетин бета, и хипертония, която може да се лекува медикаментозно, са чести нежелани реакции (вж. точка 4.4).

При някои пациенти се наблюдава понижаване на стойностите на серумното желязо (вж. точка 4.4).

Клиничните изпитвания са показали по-висока честота на тромбоемболични събития при пациенти с рак, лекувани с NeoRecormon, в сравнение с нелекувани контроли или плацебо. При пациенти, лекувани с NeoRecormon, тази честота е 7 % в сравнение с 4 % при контролите. Това не е свързано с повишение на смъртността от тромбоемболични събития в сравнение с контролите.

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 2 по-долу.

Пациенти в програма за автохемотрансфузия на автоложна кръв

Съобщава се, че пациентите в програма за автохемотрансфузия на автоложна кръв показват малко по-висока честота на тромбоемболични събития. Не е установена обаче причинно-следствена връзка с лечението с NeoRecormon.

По време на плацебо-контролирани клинични изпитвания временният недостиг на желязо е бил по-изразен при пациентите, лекувани с NeoRecormon, отколкото при контролите (вж. точка 4.4).

Нежеланите реакции са изброени в Таблица 3 по-долу.

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите лекарствени реакции са изброени според системо-органен клас по MedDRA и категория по честота.

Категориите по честота са определени с помощта на следната конвенция:

много чести ($>1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$); много редки ($<1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 1: Нежелани реакции, свързани с лечението с NeoRecormon в контролирани клинични изпитвания при пациенти с ХБН

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Съдови нарушения	Хипертония	Чести
	Хипертонична криза	Нечести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Шънтова тромбоза	Редки
	Тромбоцитоза	Много редки

Таблица 2: Нежелани реакции, свързани с лечението с NeoRecormon в контролирани клинични изпитвания при пациенти с онкологични заболявания

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Съдови нарушения	Хипертония	Чести
Нарушения на кръвта и лимфната система	Тромбоемболично събитие	Чести
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести

Таблица 3: Нежелани реакции, свързани с лечението с NeoRecormon в контролирани клинични изпитвания при пациенти в програма за автохемотрансфузия на автоложна кръв

Системо-органен клас	Нежелана реакция	Честота
Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести

Недоносени кърмачета

Понижението на стойностите на серумния феритин е много често (вж. точка 4.4).

Описание на избрани нежелани реакции

Рядко може да се появят кожни реакции, свързани с лечението с епоетин бета, като обрив, сърбеж, уртикария или реакции на мястото на инжектиране. В много редки случаи са докладвани анафилактични реакции, свързани с лечението с епоетин бета. При контролирани клинични изпитвания обаче не е намерена повишена честота на реакциите на свръхчувствителност.

В много редки случаи, особено в началото на лечението, се съобщава за грипоподобни симптоми, свързани с лечението с епоетин бета, като втрисане, студени тръпки, главоболие,

болки в крайниците, неразположение и/или болка в костите. Тези реакции са били слаби или умерени и са отзвучали след няколко часа или дни.

В едно контролирано клинично изпитване с епоетин алфа или дарбепоедин алфа, честотата на инсулт се съобщава като честа.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Терапевтичната граница на NeoRecormon е много широка. Дори и при много високи серумни нива, не са наблюдавани симптоми на отравяне.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антианемично средство; АТС код: B03XA01

Механизъм на действие

Еритропоетин е гликопротеин, който стимулира образуването на еритроцити от прекурсори на стволовите клетки. Той действа като фактор, стимулиращ митозата, и като хормон на диференциацията.

Епоетин бета, активното вещество на NeoRecormon, е идентичен по аминокиселинен и въглехидратен състав с еритропоетина, който е изолиран от урината на пациенти с анемия.

Биологичната ефикасност на епоетин бета е доказана след интравенозно и подкожно приложение на различни животински модели *in vivo* (нормални и уремични плъхове, полицитемични мишки, кучета). След приложение на епоетин бета се повишават броят на еритроцитите, стойностите на хемоглобина и броят на ретикулоцитите, както и степента на инкорпориране на ⁵⁹Fe.

Повишено инкорпориране на ³H-тимидин в еритроидни ядрени клетки от слезка е наблюдавано *in vitro* (култура от миши клетки от слезка) след инкубиране с епоетин бета.

Изследванията на клетъчни култури от клетки от човешки костен мозък показват, че епоетин бета стимулира еритропоезата специфично и не повлиява левкопоезата. Не е открито цитотоксично действие на епоетин бета върху костен мозък или човешки кожни клетки.

Сред приложение на единична доза епоетин бета не са наблюдавани ефекти върху поведението и локомоторната активност на мишки и върху циркулаторната и респираторната функция на кучета.

Клинична ефикасност и безопасност

В едно рандомизирано, двойнослепо, плацебо-контролирано проучване при 4 038 пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, които не са на диализа, с диабет тип 2 и нива на хемоглобина ≤ 11 g/dL, пациентите са получавали или лечение с дарбепоедин алфа до таргетни нива на хемоглобина 13 g/dL, или плацебо (вж. точка 4.4). Проучването не отговаря на основната цел да покаже намаление на риска от смъртност от всякакви причини, сърдечно-съдова заболяемост или терминална бъбречна недостатъчност (ТБН). Анализът на отделните компоненти на съставните крайни точки показва следния коефициент на риска (95 % ДИ): смърт 1,05 (0,92 - 1,21), инсулт 1,92 (1,38, - 2,68), застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) 0,89

(0,74 - 1,08), миокарден инфаркт (МИ) 0,96 (0,75 - 1,23), хоспитализация по повод исхемия на миокарда 0,84 (0,55 - 1,27), ТБН 1,02 (0,87 - 1,18).

Извършени са сборни *post hoc* анализи на клинични проучвания със ССЕ при пациенти с ХБН (които са на диализа, не са на диализа, имат или нямат диабет). Наблюдавана е тенденция към повишен риск от обща смъртност, сърдечносъдови и мозъчносъдови събития, свързани с по-високи кумулативни дози ССЕ, независимо от наличието или отсъствието на диабет или диализа (вж. точки 4.2 и 4.4).

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори могат да са експресирани върху повърхността на редица туморни клетки.

В пет големи контролирани клинични изпитвания при общо 2 833 пациенти са изследвани преживяемостта и туморната прогресия. От тях четири са били двойно-слепи, плацебо-контролирани клинични изпитвания и едно е било отворено клинично изпитване. При две от изпитванията са набирани пациенти, които са лекувани с химиотерапия. Таргетната концентрация на хемоглобина в две от клиничните изпитвания е била >13 g/dl. При останалите три изпитвания тя е била 12-14 g/dl. В отвореното клинично изпитване не е имало разлика в общата преживяемост между пациентите, лекувани с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролите. В четирите плацебо-контролирани изпитвания коефициентът на риск за общата преживяемост е вариал между 1,25 и 2,47 в полза на контролите. Тези проучвания показват устойчива необяснима статистически значимо повишена смъртност при пациентите с анемия, свързана с различни чести видове рак, които са получавали рекомбинантен човешки еритропоетин, в сравнение с контролите. Крайният резултат за обща преживяемост в клиничните изпитвания не може да се обясни задоволително с разликата в честотата на тромбозата и свързаните усложнения между групата, лекувана с рекомбинантен човешки еритропоетин, и контролната група.

Мета-анализ, основан на данни при отделните пациенти, който включва данни от всички 12 контролирани клинични изпитвания, провеждани с NeoRecormon (n=2301) при пациенти с анемия, свързана с рак, показва обща точка за коефициент на риск за преживяемост, оценена на 1,13 в полза на контролите (95 % ДИ 0,87; 1,46). При пациенти с хемоглобин ≤ 10 g/dl (n=899) на изходно ниво общата точка за коефициент на риск за преживяемост е оценена на 0,98 (95 % ДИ 0,68 до 1,40). Повишен относителен риск за тромбоемболични събития е наблюдаван в общата популация (RR 1,62, 95 % ДИ: 1,13, 2,31).

Извършен е също и анализ на данните на ниво пациент при повече от 13 900 пациенти с рак (на химиотерапия, лъчетерапия, химиолъчетерапия или без терапия), участващи в 53 контролирани клинични изпитвания, които включват няколко епоетина. Мета-анализът на данните за общата преживяемост дава оценка на коефициент на риска 1,06 в полза на контролите (95 % ДИ: 1,00; 1,12; 53 клинични изпитвания и 13 933 пациенти) и на пациентите с рак, получавали химиотерапия, коефициентът на риск за общата преживяемост е 1,04 (95 % ДИ: 0,97; 1,11; 38 клинични изпитвания и 10 441 пациенти). Мета-анализите показват също и значимо повишен относителен риск за тромбоемболични събития при пациентите с рак, получаващи рекомбинантен човешки еритропоетин (вж. точка 4.4).

В много редки случаи е наблюдавана поява на неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела със или без чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК) по време на rHuEPO терапия.

5.2 Фармакокинетични свойства

Фармакокинетичните изследвания при здрави доброволци и уремични пациенти са показали, че времето на полуелиминиране на интравенозно приложен епоетин бета е между 4 и 12 часа и че обемът на разпределение съответства на един до два пъти плазмения обем. Аналогични резултати са намерени при опити върху уремични и нормални плъхове.

След подкожно приложение на епоетин бета на уремични пациенти протрахираната резорбция води до плато на серумната концентрация, като максималната концентрация се достига след средно 12 - 28 часа. Терминалният полуживот е по-дълъг след интравенозно приложение, средно 13 - 28 часа.

Бионаличността на епоетин бета след подкожно приложение е между 23 и 42 % в сравнение с интравенозното приложение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск за хората на база на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно приложение, генотоксичност и репродуктивна токсичност.

Проучване за карциногенност с хомоложен еритропоетин при мишки не е показало признаци на пролиферативен или туморогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Урея,
Натриев хлорид,
Полисорбат 20,
Натриев дихидроген фосфат дихидрат,
Динатриев фосфат додекахидрат,
Калциев хлорид дихидрат,
Глицин,
L-Левцин,
L-Изолевцин,
L-Треонин,
L-Глутаминова киселина,
L-Фенилаланин,
Вода за инжекции.

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

2 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторната употреба пациентът може да извади продукта от хладилника и да го съхранява на стайна температура (не по-висока от 25°C) еднократно за период от най-много 3 дни.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Предварително напълнена спринцовка (стъкло тип I) с капачка на върха и глава на буталото (тефлонизирана гума) с игла за инжекции (27G1/2). Всяка спринцовка съдържа 0,3 ml разтвор. Опаковки с по 1 предварително напълнена спринцовка и 1 игла, или 4 предварително напълнени спринцовки и 4 игли.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Най-напред си измийте ръцете!

1. Извадете една спринцовка от опаковката и проверете дали разтворът е бистър, безцветен и практически без видими частици. Свалете капачето от спринцовката.
2. Извадете една игла от опаковката, закрепете я на спринцовката и свалете защитното капаче от иглата.
3. Изгонете въздуха от спринцовката и иглата като държите спринцовката отвесно и леко натискате буталото нагоре. Продължете да натискате буталото, докато в спринцовката остане предписаното количество NeoRecormon.
4. Почистете кожата на мястото на инжектиране с тампонче със спирт. Образувайте кожна гънка чрез зашиване на кожата между палеца и показалеца. Като държите спринцовката близо до иглата, въведете иглата в кожната гънка с бързо и решително действие. Инжектирайте разтвора на NeoRecormon. Извадете бързо иглата и натиснете мястото на инжектиране със сух стерилен тампон.

Този лекарствен продукт е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/031/045 - 046

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 16 юли 1997 г.

Дата на последно подновяване: 16 юли 2007 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО (ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите) на биологично активното(ите) вещество(а)

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Германия

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

● **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

● **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NeoRecormon Multidose 50 000 IU лиофилизат и разтворител за инжекционен разтвор
Епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 флакон съдържа 50 000 IU епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 флакон съдържа: Урея, натриев хлорид, полисорбат 20, натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, калциев хлорид, глицин, L-Левцин, L-Изолевцин, L-Треонин, L-Глутаминова киселина и L-Фенилаланин.

1 ампула съдържа разтворител (бензилов алкохол и бензалкониев хлорид във вода за инжекции).

Лекарственият продукт съдържа фенилаланин и натрий, и разтворителят съдържа бензилов алкохол, за повече информация прочетете листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Ллиофилизат и разтворител за инжекционен разтвор

1 флакон с лиофилизат (50 000 IU) за инжекционен разтвор, 1 ампула с разтворител с консерванти (10 ml), 1 устройство за разтваряне и изтегляне на разтвора, 1 спринцовка за еднократна употреба, 1 игла (21G2)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно и интравенозно приложение след приготвяне според описанието. Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Приготвеният разтвор е стабилен в продължение на 1 месец, ако се съхранява при 2°C - 8°C (в хладилник)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/031/019

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

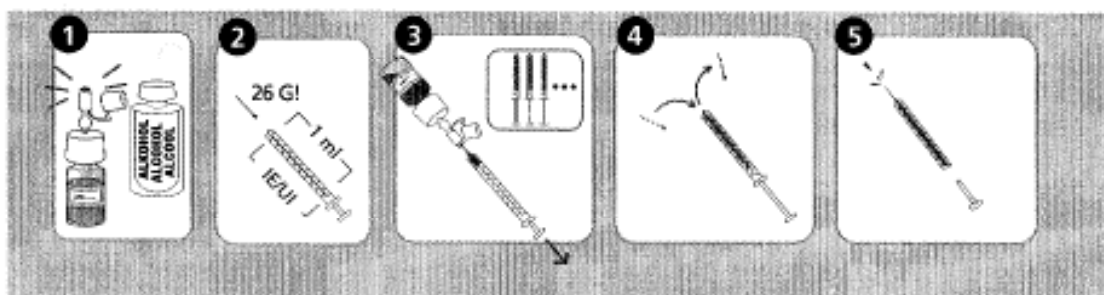
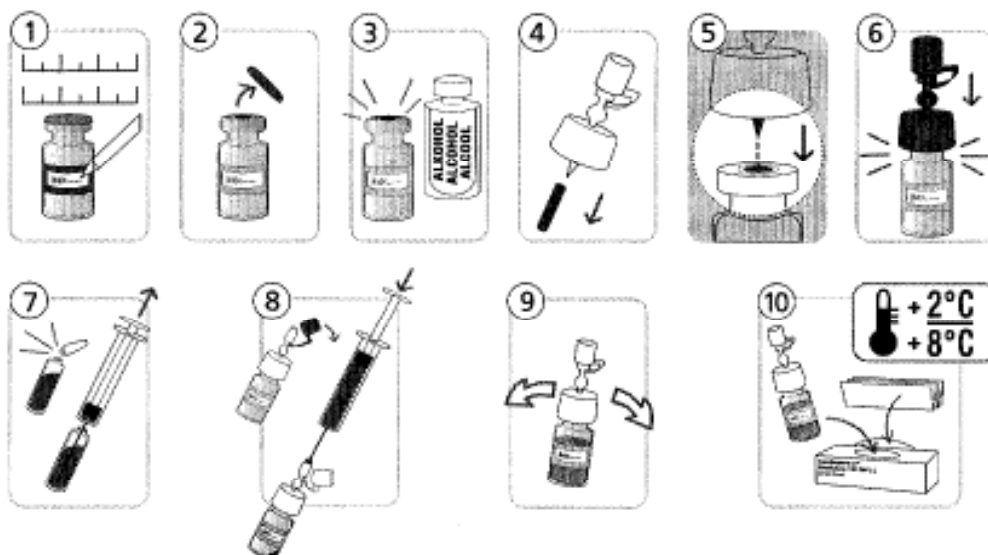
Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

(от вътрешната страна на капака)
Манипулационни стъпки
Вижте листовката



Означения върху поставка

NeoRecormon Multidose 50 000 IU

5000 IU/ml

Да се съхранява при +2°C до +8°C

Винаги прилагайте асептична техника

При всяка доза използвайте стерилни спринцовки и игли за еднократна употреба

5000 IU/ ml									
500 IU	1000 IU	1500 IU	2000 IU	2500 IU	3000 IU	3500 IU	4000 IU	4500 IU	5000 IU
0,1 ml	0,2 ml	0,3 ml	0,4 ml	0,5 ml	0,6 ml	0,7 ml	0,8 ml	0,9 ml	1,0 ml

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

neorecormon 50 000 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN:

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТИ/ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

NeoRecormon Multidose 50 000 IU лиофилизат за инжекция
i.v./s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

Разтворен:

--	--	--	--	--	--	--

EXP

--	--	--	--	--	--	--

Веднъж отворен, приготвеният разтвор може да се съхранява максимално до един месец при
2°C - 8°C

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

5 000 IU/1 ml

6. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТИ/АМПУЛА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

10 ml разтворител за NeoRecormon Multidose 50 000 IU
(вода за инжекции, бензилов алкохол, бензалкониев хлорид)

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 500 IU предварително напълнена спринцовка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NeoRecormon 500 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 500 IU епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 спринцовка съдържа: Урея, натриев хлорид, полисорбат 20, натриев дихидроген фосфатдихидрат, динатриев фосфат додекахидрат, калциев хлорид дихидрат, глицин, L-Левцин, L-Изолевцин, L-Треонин, L-Глутаминова киселина, L-Фенилаланин и вода за инжекции.

Лекарственият продукт съдържа фенилаланин и натрий, за повече информация прочетете листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка (0,3 ml) и 1 игла (30G1/2)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно и интравенозно приложение. Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Съхранявайте в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/031/025

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

neorecormon 500 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 500 IU предварително напълнена спринцовка****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

NeoRecormon 500 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 500 IU епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 спринцовка съдържа: Урея, натриев хлорид, полисорбат 20, натриев дихидроген фосфатдихидрат, динатриев фосфат додекахидрат, калциев хлорид дихидрат, глицин, L-Левцин, L-Изолевцин, L-Треонин, L-Глутаминова киселина, L-Фенилаланин и вода за инжекции.

Лекарственият продукт съдържа фенилаланин и натрий, за повече информация прочетете листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
6 предварително напълнени спринцовки (0,3 ml) и 6 игли (30G1/2)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно и интравенозно приложение. Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Съхранявайте в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/031/026

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

neorecormon 500 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NeoRecormon 500 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин бета

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Roche Registration Ltd.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

NeoRecormon 500 IU инжекция
i.v./s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,3 ml

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 2000 IU предварително напълнена спринцовка****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

NeoRecormon 2 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 2 000 IU епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 спринцовка съдържа: Урея, натриев хлорид, полисорбат 20, натриев дихидроген фосфатдихидрат, динатриев фосфат додекахидрат, калциев хлорид дихидрат, глицин, L-Левцин, L-Изолевцин, L-Треонин, L-Глутаминова киселина, L-Фенилаланин и вода за инжекции.

Лекарственият продукт съдържа фенилаланин и натрий, за повече информация прочетете листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка (0,3 ml) и 1 игла (27G1/2)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно и интравенозно приложение. Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Съхранявайте в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/031/029

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

neorecormon 2000 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 2000 IU предварително напълнена спринцовка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NeoRecormon 2 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 2 000 IU епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 спринцовка съдържа: Урея, натриев хлорид, полисорбат 20, натриев дихидроген фосфатдихидрат, динатриев фосфат додекахидрат, калциев хлорид дихидрат, глицин, L-Левцин, L-Изолевцин, L-Треонин, L-Глутаминова киселина, L-Фенилаланин и вода за инжекции.

Лекарственият продукт съдържа фенилаланин и натрий, за повече информация прочетете листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
6 предварително напълнени спринцовки (0,3 ml) и 6 игли (27G1/2)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно и интравенозно приложение. Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Съхранявайте в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/031/030

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

neorecormon 2000 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NeoRecormon 2 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин бета

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Roche Registration Ltd.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

NeoRecormon 2 000 IU инжекция
i.v./s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,3 ml

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 3000 IU предварително напълнена спринцовка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NeoRecormon 3 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 3 000 IU епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 спринцовка съдържа: Урея, натриев хлорид, полисорбат 20, натриев дихидроген фосфатдихидрат, динатриев фосфат додекахидрат, калциев хлорид дихидрат, глицин, L-Левцин, L-Изолевцин, L-Треонин, L-Глутаминова киселина, L-Фенилаланин и вода за инжекции.

Лекарственият продукт съдържа фенилаланин и натрий, за повече информация прочетете листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 предварително напълнена спринцовка (0,3 ml) и 1 игла (27G1/2)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно и интравенозно приложение. Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник

Съхранявайте в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединенокралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/031/031

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

neorecormon 3000 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 3000 IU предварително напълнена спринцовка****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

NeoRecormon 3 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 3 000 IU епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 спринцовка съдържа: Урея, натриев хлорид, полисорбат 20, натриев дихидроген фосфат дихидрат, динатриев фосфат додекахидрат, калциев хлорид дихидрат, глицин, L-Левцин, L-Изолевцин, L-Треонин, L-Глутаминова киселина, L-Фенилаланин и вода за инжекции. Лекарственият продукт съдържа фенилаланин и натрий, за повече информация прочетете листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
6 предварително напълнени спринцовки (0,3 ml) и 6 игли (27G1/2)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно и интравенозно приложение. Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник
Съхранявайте в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/031/032

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

neorecormon 3000 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NeoRecormon 3 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин бета

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Roche Registration Ltd.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

NeoRecormon 3 000 IU инжекция
i.v./s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,3 ml

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 4000 IU предварително напълнена спринцовка****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

NeoRecormon 4 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 4 000 IU епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 спринцовка съдържа: Урея, натриев хлорид, полисорбат 20, натриев дихидроген фосфат дихидрат, динатриев фосфат додекахидрат, калциев хлорид дихидрат, глицин, L-Левцин, L-Изолевцин, L-Треонин, L-Глутаминова киселина, L-Фенилаланин и вода за инжекции. Лекарственият продукт съдържа фенилаланин и натрий, за повече информация прочетете листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка (0,3 ml) и 1 игла (27G1/2)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно и интравенозно приложение. Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник
Съхранявайте в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/031/041

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

neorecormon 4000 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 4000 IU предварително напълнена спринцовка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NeoRecormon 4 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 4 000 IU епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 спринцовка съдържа: Урея, натриев хлорид, полисорбат 20, натриев дихидроген фосфат дихидрат, динатриев фосфат додекахидрат, калциев хлорид дихидрат, глицин, L-Левцин, L-Изолевцин, L-Треонин, L-Глутаминова киселина, L-Фенилаланин и вода за инжекции. Лекарственият продукт съдържа фенилаланин и натрий, за повече информация прочетете листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
6 предварително напълнени спринцовки (0,3 ml) и 6 игли (27G1/2)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно и интравенозно приложение. Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник
Съхранявайте в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/031/042

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

neorecormon 4000 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NeoRecormon 4 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин бета

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Roche Registration Ltd.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

NeoRecormon 4 000 IU инжекция
i.v./s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,3 ml

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 5000 IU предварително напълнена спринцовка

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NeoRecormon 5 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 5 000 IU епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 спринцовка съдържа: Урея, натриев хлорид, полисорбат 20, натриев дихидроген фосфат дихидрат, динатриев фосфат додекахидрат, калциев хлорид дихидрат, глицин, L-Левцин, L-Изолевцин, L-Треонин, L-Глутаминова киселина, L-Фенилаланин и вода за инжекции. Лекарственият продукт съдържа фенилаланин и натрий, за повече информация прочетете листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка (0,3 ml) и 1 игла (27G1/2)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно и интравенозно приложение. Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник
Съхранявайте в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/031/033

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

neorecormon 5000 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 5000 IU предварително напълнена спринцовка****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

NeoRecormon 5 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 5 000 IU епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 спринцовка съдържа: Урея, натриев хлорид, полисорбат 20, натриев дихидроген фосфат дихидрат, динатриев фосфат додекахидрат, калциев хлорид дихидрат, глицин, L-Левцин, L-Изолевцин, L-Треонин, L-Глутаминова киселина, L-Фенилаланин и вода за инжекции. Лекарственият продукт съдържа фенилаланин и натрий, за повече информация прочетете листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
6 предварително напълнени спринцовки (0,3 ml) и 6 игли (27G1/2)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно и интравенозно приложение. Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник
Съхранявайте в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/031/034

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

neorecormon 5000 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NeoRecormon 5 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин бета

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Roche Registration Ltd.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

NeoRecormon 5 000 IU инжекция
i.v./s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,3 ml

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 6 000 IU предварително напълнена спринцовка****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

NeoRecormon 6 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 6 000 IU епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 спринцовка съдържа: Урея, натриев хлорид, полисорбат 20, натриев дихидроген фосфат дихидрат, динатриев фосфат додекахидрат, калциев хлорид дихидрат, глицин, L-Левцин, L-Изолевцин, L-Треонин, L-Глутаминова киселина, L-Фенилаланин и вода за инжекции. Лекарственият продукт съдържа фенилаланин и натрий, за повече информация прочетете листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка (0,3 ml) и 1 игла (27G1/2)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно и интравенозно приложение. Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник
Съхранявайте в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/031/043

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

neorecormon 6000 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 6 000 IU предварително напълнена спринцовка****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

NeoRecormon 6 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 6 000 IU епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 спринцовка съдържа: Урея, натриев хлорид, полисорбат 20, натриев дихидроген фосфат дихидрат, динатриев фосфат додекахидрат, калциев хлорид дихидрат, глицин, L-Левцин, L-Изолевцин, L-Треонин, L-Глутаминова киселина, L-Фенилаланин и вода за инжекции. Лекарственият продукт съдържа фенилаланин и натрий, за повече информация прочетете листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
6 предварително напълнени спринцовки (0,3 ml) и 6 игли (27G1/2)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно и интравенозно приложение. Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник
Съхранявайте в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/031/044

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

neorecormon 6000 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NeoRecormon 6 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин бета

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Roche Registration Ltd.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

NeoRecormon 6 000 IU инжекция
i.v./s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,3 ml

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 10 000 IU предварително напълнена спринцовка****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

NeoRecormon 10 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 10 000 IU епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 спринцовка съдържа: Урея, натриев хлорид, полисорбат 20, натриев дихидроген фосфат дихидрат, динатриев фосфат додекахидрат, калциев хлорид дихидрат, глицин, L-Левцин, L-Изолевцин, L-Треонин, L-Глутаминова киселина, L-Фенилаланин и вода за инжекции. Лекарственият продукт съдържа фенилаланин и натрий, за повече информация прочетете листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка (0,6 ml) и 1 игла (27G1/2)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно и интравенозно приложение. Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник
Съхранявайте в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/031/035

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

neorecormon 10 000 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 10 000 IU предварително напълнена спринцовка****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

NeoRecormon 10 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 10 000 IU епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 спринцовка съдържа: Урея, натриев хлорид, полисорбат 20, натриев дихидроген фосфат дихидрат, динатриев фосфат додекахидрат, калциев хлорид дихидрат, глицин, L-Левцин, L-Изолевцин, L-Треонин, L-Глутаминова киселина, L-Фенилаланин и вода за инжекции. Лекарственият продукт съдържа фенилаланин и натрий, за повече информация прочетете листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
6 предварително напълнени спринцовки (0,6 ml) и 6 игли (27G1/2)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно и интравенозно приложение. Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник
Съхранявайте в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/031/036

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

neorecormon 10 000 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NeoRecormon 10 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин бета

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Roche Registration Ltd.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

NeoRecormon 10 000 IU инжекция
i.v./s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,6 ml

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 20 000 IU предварително напълнена спринцовка****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

NeoRecormon 20 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 20 000 IU епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 спринцовка съдържа: Урея, натриев хлорид, полисорбат 20, натриев дихидроген фосфат дихидрат, динатриев фосфат додекахидрат, калциев хлорид дихидрат, глицин, L-Левцин, L-Изолевцин, L-Треонин, L-Глутаминова киселина, L-Фенилаланин и вода за инжекции. Лекарственият продукт съдържа фенилаланин и натрий, за повече информация прочетете листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка (0,6 ml) и 1 игла (27G1/2)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно и интравенозно приложение. Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник
Съхранявайте в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/031/037

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

neorecormon 20 000 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 20 000 IU предварително напълнена спринцовка****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

NeoRecormon 20 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО/А

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 20 000 IU епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 спринцовка съдържа: Урея, натриев хлорид, полисорбат 20, натриев дихидроген фосфат дихидрат, динатриев фосфат додекахидрат, калциев хлорид дихидрат, глицин, L-Левцин, L-Изолевцин, L-Треонин, L-Глутаминова киселина, L-Фенилаланин и вода за инжекции. Лекарственият продукт съдържа фенилаланин и натрий, за повече информация прочетете листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
6 предварително напълнени спринцовки (0,6 ml) и 6 игли (27G1/2)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно и интравенозно приложение. Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник
Съхранявайте в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/031/038

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

neorecormon 20 000 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NeoRecormon 20 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин бета

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Roche Registration Ltd.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

NeoRecormon 20 000 IU инжекция
i.v./s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,6 ml

6. ДРУГО

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 30 000 IU предварително напълнена спринцовка****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

NeoRecormon 30 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 30 000 IU епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 спринцовка съдържа: Урея, натриев хлорид, полисорбат 20, натриев дихидроген фосфат дихидрат, динатриев фосфат додекахидрат, калциев хлорид дихидрат, глицин, L-Левцин, L-Изолевцин, L-Треонин, L-Глутаминова киселина, L-Фенилаланин и вода за инжекции. Лекарственият продукт съдържа фенилаланин и натрий, за повече информация прочетете листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
1 предварително напълнена спринцовка (0,6 ml) и 1 игла (27G1/2)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно и интравенозно приложение. Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник
Съхранявайте в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/031/045

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

neorecormon 30 000 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА 30 000 IU предварително напълнена спринцовка****1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

NeoRecormon 30 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин бета

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО/А

1 предварително напълнена спринцовка съдържа 30 000 IU епоетин бета.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 спринцовка съдържа: Урея, натриев хлорид, полисорбат 20, натриев дихидроген фосфат дихидрат, динатриев фосфат додекахидрат, калциев хлорид дихидрат, глицин, L-Левцин, L-Изолевцин, L-Треонин, L-Глутаминова киселина, L-Фенилаланин и вода за инжекции. Лекарственият продукт съдържа фенилаланин и натрий, за повече информация прочетете листовката

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
4 предварително напълнени спринцовки (0,6 ml) и 4 игли (27G1/2)

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Подкожно и интравенозно приложение. Преди употреба прочетете листовката

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник
Съхранявайте в картонената опаковка, за да се предпази от светлина

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/97/031/046

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

neorecormon 30 000 IU

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ БЛИСТЕР

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

NeoRecormon 30 000 IU инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин бета

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
--

Roche Registration Ltd.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТИ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

NeoRecormon 30 000 IU инжекция
i.v./s.c. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ

Преди употреба прочетете листовката

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,6 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

NeoRecormon Multidose 50 000 IU лиофилизат и разтворител за инжекционен разтвор Епоетин бета (Epoetin beta)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява NeoRecormon и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате NeoRecormon
3. Как да използвате NeoRecormon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате NeoRecormon
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява NeoRecormon и за какво се използва

Този форма на NeoRecormon съдържа бял лиофилизат и разтворител. След разтваряне, NeoRecormon се инжектира под кожата (*подкожно*) или във вената (*интравенозно*).

Той съдържа хормон, наречен *епоетин бета*, който стимулира образуването на червени кръвни клетки. Епоетин бета се произвежда чрез генно инженерство и действа точно по същия начин като естествения хормон еритропоетин.

Трябва да говорите с Вашия лекар, ако не се чувствате по-добре или състоянието Ви се влошава.

NeoRecormon е показан за:

- **Лечение на симптоматична анемия, причинена от хронично бъбречно заболяване** (бъбречна анемия) при пациенти на диализа или пациенти, които още не са подложени на диализа.
- **Лечение на анемия и свързаните с нея симптоми при възрастни пациенти с рак, които получават химиотерапия.**
- **Лечение на пациенти, които дават кръв преди операция.** Инжектирането на епоетин бета ще увеличи количеството на кръвта, която може да се вземе от организма Ви преди операцията и да Ви се прелее по време или след нея (това се нарича *автоложна трансфузия*).

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате NeoRecormon

Не използвайте NeoRecormon:

- **ако сте алергични към епоетин бета или към някоя от останалите съставки на това лекарство** (изброени в точка 6) или към бензоената киселина, метаболит на бензиловия алкохол
- **ако имате проблеми с кръвното си налягане**, което не може да се контролира
- **ако давате кръв преди операция, и:**
 - сте прекарали **инфаркт на миокарда** или **инсулт** през месеца преди лечението

- имате **нестабилна стенокардия** – новопоявила се или усилваща се болка в гърдите
- сте подложени **на риск от образуване на кръвни съсиреци** във вените (*дълбока венозна тромбоза*) – напр. имали сте кръвни съсиреци и преди.
- **при кърмачета или малки деца до 3 години**, тъй като разтворителят на NeoRescormon Multidose съдържа бензилов алкохол като консервант

Ако нещо от това се отнася или може да се отнася за Вас, кажете на Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате NeoRescormon

- **ако анемията Ви не се подобрява** при лечение с епоетин
- **ако имате ниски нива на някои витамини от група В** (*фолиева киселина или витамин B12*)
- **ако имате много високи нива на алуминий** в кръвта си
- **ако броят на тромбоцитите в кръвта Ви е висок**
- **ако имате хронично чернодробно заболяване**
- **ако имате епилепсия**
- **ако сте развили антитела срещу еритропоетин и чиста аплазия на червените кръвни клетки** (намалено или липсващо образуване на червени кръвни клетки) по време на предишен контакт с някое еритропоетиново вещество. В този случай Вие не трябва да преминавате към лечение с NeoRescormon.

Обърнете специално внимание при употреба на други продукти, които стимулират продукцията на червени кръвни клетки:

NeoRescormon е един от групата продукти, които стимулират продукцията на червени кръвни клетки, както човешкия белтък еритропоетин. Вашият медицински специалист винаги ще отбелязва точния продукт, който използвате.

Специални предупреждения:

По време на лечение с NeoRescormon

Ако сте пациент с хронично бъбречно заболяване, и особено ако не се повлиявате достатъчно от NeoRescormon, Вашият лекар ще провери дозата Ви NeoRescormon, защото многократно увеличаване на дозата на NeoRescormon, ако не се повлиявате от лечението, може да повиши риска от проблеми със сърцето или кръвоносните съдове и да увеличи риска от миокарден инфаркт, инсулт и смърт.

Ако имате рак, трябва да знаете, че NeoRescormon може да има ефект на растежен фактор за кръвните клетки и при определени обстоятелства може да има отрицателен ефект върху рака. В зависимост от Вашето индивидуално състояние, преливането на кръв може да е за предпочитане. Моля, обсъдете това с Вашия лекар.

Ако имате нефросклероза и още не сте поставени на диализа, Вашият лекар ще реши дали това лечение е правилно за Вас. Това е така, защото не може с абсолютна сигурност да се изключи възможността от ускоряване на прогресирането на бъбречното заболяване.

Вашият лекуващ лекар може да извършва редовни изследвания на кръвта Ви, за да провери:

- нивото на калия. Ако имате високи или повишаващи се нива на калия, Вашият лекар може да преосмисли лечението Ви.
- нивото на тромбоцитите в кръвта Ви. Броят на тромбоцитите може да се повиши леко или умерено по време на лечение с епоетин и това може да предизвика промени в кръвосъсирването.

Ако сте бъбречно болен на хемодиализа, Вашият лекар може да коригира дозата на хепарина. По този начин ще се избегне запушването на диализната система.

Ако сте бъбречно болен на хемодиализа с риск от шънтова тромбоза, може да се образуват кръвни съсиреци (*тромбози*) в шънта (съд, който се използва за свързване с диализната система). Вашият лекар може да предпише ацетилсалицилова киселина или да промени шънта.

Ако давате кръв преди операция, Вашият лекар ще трябва:

- да провери дали може да давате кръв, особено ако тежите под 50 kg
- да провери дали нивото на червените кръвни клетки е достатъчно високо (*хемоглобин най-малко 11 g/dl*)
- да се увери, че наведнъж ще се вземат само 12% от кръвта Ви.

Не злоупотребявайте с NeoRecormon

Злоупотребата с NeoRecormon от здрави лица може да доведе до прекомерно увеличение на кръвните клетки и последващо сгъстяване на кръвта. Това може на свой ред да доведе до животозастрашаващи усложнения от страна на сърцето и кръвоносните съдове.

Други лекарства и NeoRecormon

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Бременност, кърмене и фертилитет

Няма много опит с приложение на NeoRecormon при бременни жени или кърмачки. Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. При NeoRecormon липсват данни за увреждане на фертилитета при животни. Потенциалният риск за хората не е известен.

Шофиране и работа с машини

Не са наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

NeoRecormon съдържа фенилаланин, бензилов алкохол и натрий

Това лекарство съдържа фенилаланин. Може да бъде вредно за хора с фенилкетонурия. Ако Вие имате *фенилкетонурия*, **говорете с Вашия лекар** относно лечението Ви с NeoRecormon.

NeoRecormon съдържа до 40 mg бензилов алкохол като консервант във всяка ампула разтворител и затова не трябва да се прилага при кърмачета или малки деца до тригодишна възраст.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате NeoRecormon

Лечението с NeoRecormon трябва да се започне от лекар, който има опит в лечението на Вашето състояние. Първата доза обикновено се прилага под лекарско наблюдение поради възможност от алергична реакция.

Инжекциите с NeoRecormon може да се поставят от обучена медицинска сестра, лекар или друг медицински специалист (Вижте инструкциите за употреба в края на тази листовка).

Дозироване на NeoRecormon

Дозата на NeoRecormon зависи от състоянието на Вашето заболяване, начина на инжектиране (подкожно или във вената) и телесното Ви тегло. Вашият лекуващ лекар ще определи необходимата за Вас доза.

Вашият лекар ще използва най-ниската ефективна доза за контролиране на симптомите на анемията.

Ако не се повлиявате достатъчно от NeoRecormon, Вашият лекар ще провери дозата Ви и ще Ви информира, ако трябва да се променят дозите на NeoRecormon.

- **Симптоматична анемия, предизвикана от хронично бъбречно заболяване**

Инжектирането се прави под кожата или във вена. Ако разтворът се прилага във вената Ви, той трябва да се инжектира в продължение на около 2 минути, напр. при хора на хемодиализа инжекцията ще се направи през артерио-венозната фистула в края на диализата. Хората, които не са на хемодиализа, обикновено получават инжекциите подкожно.

Лечението с NeoRecormon се разделя на два етапа:

а) Коригиране на анемията

Началната доза за подкожни инжекции е 20 IU за всеки 1 kg от телесното Ви тегло за една инжекция, която се прави три пъти седмично.

След 4 седмици лекарят ще направи изследвания и, ако отговорът на лечението не е достатъчен, може да повиши дозата Ви до 40 IU/kg на инжекция, която се прави три пъти седмично. Ако е необходимо, лекарят може да продължи да увеличава дозата Ви през месец. Седмичната доза може също да се раздели на дневни дози.

Началната доза при инжектиране във вените е 40 IU/kg на инжекция за всеки 1 kg от телесното Ви тегло, която се прави три пъти седмично.

След 4 седмици лекарят ще направи изследвания и, ако отговорът на лечението е недостатъчен, може да повиши дозата Ви до 80 IU/kg на инжекция, която се прави три пъти седмично. Ако е необходимо, лекарят може да продължи да увеличава дозата Ви през месец.

И при двата начина на инжектиране максималната доза не трябва да надхвърля 720 IU за всеки 1 kg от телесното Ви тегло седмично.

б) Поддържане на достатъчно ниво на червените кръвни клетки

Поддържаща доза: След като веднъж червените Ви кръвни клетки достигнат приемливо ниво, дозата се намалява наполовина от дозата, използвана за коригиране на анемията. Тя може да се прилага веднъж седмично или да се раздели на три до седем дози седмично. Ако нивото на червените Ви кръвни клетки е стабилно при приложение веднъж седмично, може да преминете към приложение веднъж на две седмици. В този случай може да се наложи увеличение на дозите.

През една или две седмици лекарят може да коригира дозата Ви, за да намери индивидуалната поддържаща доза.

Децата ще започнат лечение според същите указания. По време на клиничните изпитвания децата обикновено са имали нужда от по-високи дози NeoRecormon (колкото по-малко е детето, толкова по-висока е дозата).

Лечението с NeoRecormon обикновено е продължително. То обаче може да се прекъсне, ако е необходимо, по всяко време.

- **Възрастни със симптоматична анемия, получаващи химиотерапия поради раково заболяване**

Инжектирането се прави подкожно.

Вашият лекар може да започне лечението с NeoRecormon, ако нивото на хемоглобина Ви е 10 g/dL или по-ниско. След започване на лечението Вашият лекар ще поддържа ниво на хемоглобина Ви между 10 и 12 g/dL.

Началната седмична доза е 30 000 IU. Тя може да се приложи с една инжекция седмично или да се раздели на 3 до 7 инжекции седмично. **Вашият лекар ще Ви взема редовно кръв за изследване.** Той или тя може да повиши или да намали дозата Ви, или да прекъсне лечението в

зависимост от резултатите от изследването. Стойностите на хемоглобина не трябва да превишават 12 g/dL.

Лечението трябва да продължи до 4 седмици след края на химиотерапията.

Максималната доза не трябва да надвишава 60 000 IU седмично.

- **Хора, които дават кръв преди операция**

Инжекциите се поставят във вена в продължение на 2 минути или под кожата.

Дозата на NeoRecormon зависи от състоянието Ви, нивото на червените кръвни клетки и колко кръв ще се даде преди операцията.

Дозата, определена от Вашия лекар, ще се приложи два пъти седмично в продължение на 4 седмици. Когато давате кръв, NeoRecormon ще се приложи в края на манипулацията по вземането на кръвта.

Максималната доза не трябва да надхвърля

- при инжектиране във вените: 1 600 IU за всеки 1 kg от телесното Ви тегло седмично
- при инжектиране под кожата: 1 200 IU за всеки 1 kg от телесното Ви тегло седмично.

Ако сте инжектирали твърде много NeoRecormon

Ако смятате, че Ви е инжектирана по-голяма доза NeoRecormon, отколкото трябва, свържете се с Вашия лекар. Малко е вероятно последиците да бъдат сериозни. Дори при много високи кръвни нива, не са наблюдавани симптоми на отравяне.

Ако сте пропуснали да използвате NeoRecormon

Ако смятате, че сте пропуснали една инжекция или Ви е инжектирано твърде малко количество, консултирайте се с Вашия лекар.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежелани реакции, които може да се появят при всеки пациент

- **При повечето хора (много чести, може да засегнат повече от 1 на 10 души) нивата на желязото в кръвта се понижават.** Почти всички пациенти трябва да се лекуват с добавки на желязо по време на лечението им с NeoRecormon.
- **Рядко (може да засегнат до 1 на 1 000 души) се появяват алергични или кожни реакции**, като обрив или уртикария, сърбеж или реакции около мястото на инжектиране.
- **Много рядко (може да засегнат до 1 на 10 000 души) се появява тежка форма на алергична реакция**, особено непосредствено след инжектирането. Тя трябва да се лекува незабавно. Ако получите **необичайни хрипове или затруднено дишане, подуване на езика, лицето или гърлото или подуване около мястото на инжектиране, ако почувствате замаяване или колабирате, обадете се незабавно на Вашия лекар.**

- **Много рядко (може да засегнат до 1 на 10 000 души) хората получават грипоподобни симптоми, особено когато току-що са започнали лечението. Те включват** повишена температура, студени тръпки, главоболие, болки в крайниците, болка в костите и/или чувство за общо неразположение. Тези реакции обикновено са леки до умерени и отзвучават до няколко часа или дни.

Допълнителни нежелани реакции при хора с хронично бъбречно заболяване (бъбречна анемия)

- **Повишаване на кръвното налягане, влошаване на съществуващо високо кръвно налягане и главоболие** са най-честите нежелани реакции (много чести, може да засегнат повече от 1 на 10 души). Вашият лекар ще проверява редовно кръвното Ви налягане, особено в началото на терапията. Лекарят може да лекува повишеното кръвно налягане с лекарства или временно да прекъсне лечението с NeoRecormon.
- Веднага повикайте лекар, ако получите главоболие, особено внезапна, пронизваща, мигреноподобна болка в главата, объркване, нарушения на говора, нестабилна походка, припадъци или гърчове.** Тези симптоми може да са признаци на силно повишаване на кръвното налягане (*хипертонична криза*), дори ако кръвното Ви налягане обикновено е нормално или ниско. Тя трябва да се лекува незабавно.
- **Ако имате ниско кръвно налягане или шънтови усложнения,** може да сте подложени на риск от *шънтова тромбоза* (кръвен съсирек в съда, използван за връзка с диализната система).
- **Много рядко (може да засегнат до 1 на 10 000 души) пациентите са имали повишени нива на калий или фосфати в кръвта.** Лекарят Ви може да лекува това.
- **Чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), причинена от неутрализиращи антитела е наблюдавана при лечение с еритропоетин,** включително и в отделни случаи по време на лечение с NeoRecormon. ЧАЧКК означава, че организъмът преустановява или намалява образуването на червени кръвни клетки. Това причинява тежка анемия, чиито симптоми включват необичайна умора и липса на енергия. Ако организъмът Ви образува неутрализиращи антитела, Вашият лекар ще преустанови лечението с NeoRecormon и ще определи най-добрия начин за лечение на анемията Ви.

Допълнителни нежелани реакции при възрастни, получаващи химиотерапия поради ракови заболявания

- Понякога може да възникнат **повишаване на кръвното налягане и главоболие.** Вашият лекар може да лекува повишеното кръвно налягане с лекарства.
- Наблюдавана е **увеличена честота на образуване на кръвни съсиреци.**

Допълнителни нежелани реакции при хора, които дават кръв преди операция

- Наблюдавано е **леко увеличение на честотата на образуване на кръвни съсиреци.**

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате NeoRecormon

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте NeoRecormon след срока на годност, който е отбелязан върху картонената опаковка и етикета.
- Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).
- Флаконът може да се извади от хладилника и да се съхранява на стайна температура (но не по-висока от 25°C) еднократно за период най-много от 5 дни.

- Приготвеният разтвор може да се съхранява 1 месец в хладилник при 2°C – 8°C.
- Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа NeoRecormon

- Активното вещество е: епоетин бета. Един флакон съдържа 50 000 IU (международни единици) епоетин бета.
- Другите съставки са:
В лиофилизата: урея, натриев хлорид, полисорбат 20, натриев дихидроген фосфат, динатриев хидроген фосфат, калциев хлорид, глицин, левцин, L-Левцин, L-Изолевцин, L-Треонин, L-Глутаминова киселина и L-Фенилаланин.
- В разтворителя: бензилов алкохол и бензалкониев хлорид като консерванти и вода за инжекции.

Как изглежда NeoRecormon и какво съдържа опаковката

NeoRecormon Multidose е лиофилизат и разтворител за инжекционен разтвор. Лيوфилизатът е бял, а разтворителят е бистър и безцветен.

Всяка опаковка съдържа един флакон с 50 000 IU епоетин бета, 1 ампула с 10 ml разтворител, 1 устройство за разтваряне и изтегляне, 1 игла (21G2) и 1 спринцовка за еднократна употреба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

Производител

Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Германия

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva

UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България

Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg

(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika

Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Danmark

Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Deutschland

Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Eesti

Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Ελλάδα

Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

España

Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

France

Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Hrvatska

Roche d.o.o
Tel: +385 1 4722 333

Ireland

Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Magyarország

Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Malta

(See United Kingdom)

Nederland

Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Norge

Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Österreich

Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

Polska

Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

Portugal

Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

România

Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Slovenija

Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Дата на последно преразглеждане на листовката <{ММ /ГГГГ}> <{месец ГГГГ}>

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти

Този многодозов продукт може да се използва за няколко пациенти в продължение на 1 месец след разтваряне. За да се избегне рискът от кръстосано заразяване, трябва винаги да се спазва асептична техника и да се използват стерилни игли и спринцовки за еднократна употреба при прилагане на всяка доза. Моля уверете се, че само един флакон NeoRecormon Multidose се използва (т.е. е разтворен) по всяко време.

Не смесвайте NeoRecormon с други инжекционни или инфузионни разтвори.

Използвайте само пластмасови материали за инжектиране.

Инструкции за употреба

Първо си измийте ръцете!

Приготвяне на разтвор NeoRecormon Multidose

- (1) Извадете флакона с лиофилизата от опаковката. Отбележете датата на разтваряне и на изтичане на срока на годност върху етикета (срокът на годност е 1 месец след разтварянето).
- (2) Отстранете пластмасовата капачка от флакона.
- (3) Дезинфекцирайте гумената запушалка със спирт.
- (4) Извадете устройството за разтваряне и изтегляне на разтвора (което позволява обмен на стерилен въздух) от блистера и отстранете защитната капачка на шипа.
- (5) Прикрепете устройството към флакона, докато дойде на мястото си с щракване.
- (6) Поставете зелената игла върху спринцовката, приложена в опаковката, и отстранете капачката на иглата.
- (7) Хванете ампулата OPC (One-Point-Cut/Една точка на счупване) със синята точка нагоре. Разклатете или почукайте ампулата, за да се стече цялата течност от гърлото в тялото на ампулата. Хванете гърлото и отчупете по посока навън от Вас. Изтеглете цялото количество разтворител в спринцовката. Дезинфекцирайте гумената запушалка на устройството със спирт.
- (8) Въведете иглата в запушалката до дълбочина около 1 cm и бавно инжектирайте разтворителя във флакона. След това отделете спринцовката (с иглата) от устройството.
- (9) Въртете флакона внимателно до разтваряне на лиофилизата. Не разклащайте. Проверете дали разтворът е бистър, безцветен и практически без видими частици. Ако не е такъв, не прилагайте инжекцията. Поставете защитната капачка върху устройството.
- (10) Преди и след разтваряне NeoRecormon Multidose трябва да се съхранява в хладилник при температура 2°C – 8°C.

Приготвяне на единична инжекция

- (1) Преди да изтеглите всяка доза, дезинфекцирайте гумената запушалка със спирт.
- (2) Поставете игла 26G върху подходяща спринцовка за еднократна употреба (максимално 1 ml).
- (3) Отстранете капачката от иглата и въведете иглата през гумената запушалка на устройството. Изтеглете разтвора NeoRecormon в спринцовката, изгонете въздуха от спринцовката във флакона и отмерете количеството разтвор NeoRecormon в спринцовката до предписаната доза. След това отстранете спринцовката (с иглата) от устройството.
- (4) Заменете иглата с нова (новата игла трябва да бъде с размера, който обикновено се използва за инжектиране).
- (5) Отстранете капачката от иглата и внимателно изгонете въздуха от нея, като държите спринцовката вертикално и леко натискате буталото нагоре.

Преди подкожна инжекция, почистете кожата на мястото за инжектиране с тампон, напоен със спирт. Оформете кожна гънка, като хванете кожата между палеца и показалеца. Хванете спринцовката близо до иглата и с бързо, рязко движение въведете иглата в кожата. Инжектирайте разтвора NeoRecormon. Изтеглете иглата бързо и мястото на инжектиране притиснете със сух, стерилен тампон.

Листовка: информация за потребителя

NeoRecormon 500 IU
NeoRecormon 2 000 IU
NeoRecormon 3 000 IU
NeoRecormon 4 000 IU
NeoRecormon 5 000 IU
NeoRecormon 6 000 IU
NeoRecormon 10 000 IU
NeoRecormon 20 000 IU
NeoRecormon 30 000 IU

инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
Епоетин бета (Epoetin beta)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите както Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява NeoRecormon и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате NeoRecormon
3. Как да използвате NeoRecormon
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате NeoRecormon
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява NeoRecormon и за какво се използва

NeoRecormon е бистър безцветен разтвор, който се инжектира под кожата (*подкожно*) или във вена (*интравенозно*). Той съдържа хормон, наречен *епоетин бета*, който стимулира образуването на червени кръвни клетки. Епоетин бета се произвежда чрез генно инженерство и действа точно по същия начин като естествения хормон еритропоетин.

Трябва да говорите с Вашия лекар, ако не се чувствате добре или ако се почувствате по-зле.

NeoRecormon е показан за:

- **Лечение на симптоматична анемия, причинена от хронично бъбречно заболяване** (бъбречна анемия) при пациенти на диализа или пациенти, които още не са подложени на диализа.
- **Профилактика на анемия при недоносени деца** (с тегло при раждането от 750 до 1 500 g и под 34 седмици).
- **Лечение на анемия и свързаните с нея симптоми при възрастни пациенти с рак, които получават химиотерапия.**
- **Лечение на пациенти, които дават кръв преди операция.** Инжектирането на епоетин бета ще увеличи количеството на кръвта, която може да се вземе от организма Ви преди операцията и да Ви се прелее по време или след нея (това се нарича *автоложна трансфузия*).

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате NeoRecormon

Не използвайте NeoRecormon:

- ако сте алергични към епоетин бета или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6)
- ако имате проблеми с кръвното налягане, което не може да се контролира
- ако давате кръв преди операция, и:
 - сте прекарали инфаркт на миокарда или инсулт през месеца преди лечението
 - имате нестабилна стенокардия – новопоявила се или усилваща се болка в гърдите
 - сте подложени на риск от образуване на кръвни съсиреци във вените (дълбока венозна тромбоза) – напр. имали сте кръвни съсиреци и преди.

Ако нещо от това се отнася или може да се отнася за Вас, веднага кажете на Вашия лекар.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, преди да използвате NeoRecormon

- ако бебето Ви се нуждае от лечение с NeoRecormon, то ще бъде наблюдавано внимателно за възможни нежелани реакции от страна на очите.
- ако анемията Ви не се подобрява при лечение с епоетин
- ако имате ниски нива на някои витамини от група В (*фолиева киселина или витамин B12*)
- ако имате много високи нива на алуминий в кръвта си
- ако броят на тромбоцитите в кръвта Ви е висок
- ако имате хронично чернодробно заболяване
- ако имате епилепсия
- ако сте развили антитела срещу еритропоетин и чиста аплазия на червените кръвни клетки (намалено или липсващо образуване на червени кръвни клетки) по време на предишен контакт с някое еритропоетиново вещество. В този случай Вие не трябва да преминавате към лечение с NeoRecormon.

Обърнете специално внимание при употреба на други продукти, които стимулират продукцията на червени кръвни клетки:

NeoRecormon е един от групата продукти, които стимулират продукцията на червени кръвни клетки, както човешкия белтък еритропоетин. Вашият медицински специалист винаги ще отбелязва точния продукт, който използвате.

Специални предупреждения:

По време на лечение с NeoRecormon

Ако сте пациент с хронично бъбречно заболяване, и особено ако не се повлиявате достатъчно от NeoRecormon, Вашият лекар ще провери дозата Ви NeoRecormon, защото многократно увеличаване на дозата на NeoRecormon, ако не се повлиявате от лечението, може да повиши риска от проблеми със сърцето или кръвоносните съдове и да увеличи риска от миокарден инфаркт, инсулт и смърт.

Ако имате рак, трябва да знаете, че NeoRecormon може да има ефект на растежен фактор за кръвните клетки и при определени обстоятелства може да има отрицателен ефект върху рака. В зависимост от Вашето индивидуално състояние, преливането на кръв може да е за предпочитане. Моля, обсъдете това с Вашия лекар.

Ако имате нефросклероза и още не сте поставени на диализа, Вашият лекар ще реши дали това лечение е правилно за Вас. Това е така, защото не може с абсолютна сигурност да се изключи възможността от ускоряване на прогресирането на бъбречното заболяване.

Вашият лекуващ лекар може да извършва редовни изследвания на кръвта Ви, за да провери:

- нивото на калия. Ако имате високи или повишаващи се нива на калия, Вашият лекар може да преосмисли лечението Ви.

- нивото на тромбоцитите в кръвта Ви. Броят на тромбоцитите може да се повиши леко или умерено по време на лечение с епоетин и това може да предизвика промени в кръвосъсирването.

Ако сте бъбречно болен на хемодиализа, Вашият лекар може да коригира дозата на хепарина. По този начин ще се избегне запушването на диализната система.

Ако сте бъбречно болен на хемодиализа с риск от шънтова тромбоза, може да се образуват кръвни съсиреци (тромбози) в шънта (съд, който се използва за свързване с диализната система). Вашият лекар може да предпише ацетилсалицилова киселина или да промени шънта.

Ако давате кръв преди операция, Вашият лекар ще трябва:

- да провери дали може да давате кръв, особено ако тежите под 50 kg
- да провери дали нивото на червените кръвни клетки е достатъчно високо (хемоглобин най-малко 11 g/dl)
- да се увери, че наведнъж ще се вземат само 12% от кръвта Ви.

Не злоупотребявайте с NeoRecormon:

Злоупотребата с NeoRecormon от здрави лица може да доведе до прекомерно увеличение на кръвните клетки и последващо стъстяване на кръвта. Това може на свой ред да доведе до животозастрашаващи усложнения от страна на сърцето и кръвоносните съдове.

Други лекарства и NeoRecormon

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Бременност, кърмене и фертилитет

Няма много опит с приложение на NeoRecormon при бременни жени или кърмачки. Посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на което и да е лекарство. При NeoRecormon липсват данни за увреждане на фертилитета при животни. Потенциалният риск за хората не е известен.

Шофиране и работа с машини

Не са наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

NeoRecormon съдържа фенилаланин и натрий

Това лекарство съдържа фенилаланин. Може да бъде вредно за хора с фенилкетонурия. Ако Вие имате *фенилкетонурия*, **говорете с Вашия лекар** относно лечението Ви с NeoRecormon.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате NeoRecormon

Лечението с NeoRecormon трябва да се започне от лекар, който има опит в лечението на Вашето състояние. Първата доза обикновено се прилага под лекарско наблюдение поради възможност от алергична реакция.

Инжекциите с NeoRecormon може да се поставят от обучена медицинска сестра, лекар или друг медицински специалист. След като веднъж Ви е показано как се прави, Вие също можете да си инжектирате разтвора сами.

NeoRecormon предварително напълнена спринцовка е готов за употреба разтвор. Всяка спринцовка трябва да се използва само за една инжекция. Не смесвайте NeoRecormon с други инжекционни или инфузионни разтвори.

Инструкции за употреба

Първо си измийте ръцете!

1. Извадете една спринцовка от опаковката.

Проверете течността в спринцовката:

- бистра ли е?
- безцветна ли е?
- липсват ли твърди частици?

Ако отговорът на някой от въпросите е НЕ, не поставяйте инжекцията.

Изхвърлете я и започнете отново с друга спринцовка.

Ако отговорът Ви на трите въпроса е „да“, махнете капачето на спринцовката и пристъпете към стъпка 2.

2. Извадете една игла от опаковката, прикрепете я стабилно към спринцовката и махнете предпазното капаче от иглата.

3. Изкарайте въздуха от спринцовката и иглата. Направете това, като леко потупвате горната половина на спринцовката. Това ще накара мехурчетата да се издигнат нагоре. След това дръжте спринцовката вертикално с иглата нагоре и леко натиснете буталото нагоре. Натискайте буталото докато количеството NeoRecormon в спринцовката е колкото Ви е предписано.

4. Почистете кожата на мястото на инжектиране, като използвате памук, натопен в спирт. Образувайте кожна гънка, като захванете кожата между палеца и показалеца си.

5. Като държите спринцовката близо до иглата, вкарайте иглата в кожната гънка с бързо, енергично движение. Инжектирайте разтвора NeoRecormon. Изтеглете бързо иглата и притиснете мястото на инжектиране със сух, стерилен тампон.

Дозироване на NeoRecormon

Дозата на NeoRecormon зависи от състоянието на Вашето заболяване, начина на инжектиране (подкожно или във вената) и телесното Ви тегло. Вашият лекуващ лекар ще определи необходимата за Вас доза.

Вашият лекар ще използва най-ниската ефективна доза за контролиране на симптомите на анемията.

Ако не се повлиявате достатъчно от NeoRecormon, Вашият лекар ще провери дозата Ви и ще Ви информира, ако трябва да се променят дозите на NeoRecormon.

- **Симптоматична анемия, предизвикана от хронично бъбречно заболяване**

Инжектирането се прави под кожата или във вена. Ако разтворът се прилага във вената Ви, той трябва да се инжектира в продължение на около 2 минути, напр. при хора на хемодиализа инжекцията ще се направи през артерио-венозната фистула в края на диализата. Хората, които не са на хемодиализа, обикновено се получават инжекциите подкожно.

Лечението с NeoRecormon се разделя на два етапа:

а) Коригиране на анемията

Началната доза за подкожни инжекции е 20 IU за всеки 1 kg от телесното Ви тегло за една инжекция, която се прави три пъти седмично.

След 4 седмици лекарят ще направи изследвания и, ако отговорът на лечението не е достатъчен, може да повиши дозата Ви до 40 IU/kg на инжекция, която се прави три пъти седмично. Ако е необходимо, лекарят може да продължи да увеличава дозата Ви през месец. Седмичната доза може също да се раздели на дневни дози.

Началната доза при инжектиране във вените е 40 IU/kg на инжекция за всеки 1 kg от телесното Ви тегло, която се прави три пъти седмично.

След 4 седмици лекарят ще направи изследвания и, ако отговорът на лечението е недостатъчен, може да повиши дозата Ви до 80 IU/kg на инжекция, която се прави три пъти седмично. Ако е необходимо, лекарят може да продължи да увеличава дозата Ви през месец.

И при двата начина на инжектиране максималната доза не трябва да надхвърля 720 IU за всеки 1 kg от телесното Ви тегло седмично.

б) Поддържане на достатъчно ниво на червените кръвни клетки

Поддържаща доза: След като веднъж червените Ви кръвни клетки достигнат приемливо ниво, дозата се намалява наполовина от дозата, използвана за коригиране на анемията. Тя може да се прилага веднъж седмично или да се раздели на три до седем дози седмично. Ако нивото на червените Ви кръвни клетки е стабилно при приложение веднъж седмично, може да преминете към приложение веднъж на две седмици. В този случай може да се наложи увеличение на дозите.

През една или две седмици лекарят може да коригира дозата Ви, за да намери индивидуалната поддържаща доза.

Деца ще започнат лечение според същите указания. По време на клиничните изпитвания децата обикновено са имали нужда от по-високи дози NeoRecormon (колкото по-малко е детето, толкова по-висока е дозата).

Лечението с NeoRecormon обикновено е продължително. То обаче може да се прекъсне, ако е необходимо, по всяко време.

• Анемия при недоносени деца

Инжектирането се прави подкожно.

Началната доза е 250 IU на инжекция за всеки 1 kg от теглото на кърмачето, която се прави три пъти седмично.

Малко е вероятно недоносените деца, на които вече е била прелята кръв преди началото на лечение с NeoRecormon, да имат такава полза, както децата без кръвопреливане.

Препоръчителната продължителност на лечението е 6 седмици.

• Възрастни със симптоматична анемия, получаващи химиотерапия поради раково заболяване

Инжекциите се правят подкожно.

Вашият лекар може да започне лечението с NeoRecormon, ако нивото на хемоглобина Ви е 10 g/dL или по-ниско. След започване на лечението Вашият лекар ще поддържа ниво на хемоглобина Ви между 10 и 12 g/dL.

Началната седмична доза е 30 000 IU. Тя може да се приложи с една инжекция седмично или да се раздели на 3 до 7 инжекции седмично. **Вашият лекар ще Ви взема редовно кръв за изследване.** Той или тя може да повиши или да намали дозата Ви, или да прекъсне лечението в зависимост от резултатите от изследването. Стойностите на хемоглобина не трябва да превишават 12 g/dL.

Лечението трябва да продължи до 4 седмици след края на химиотерапията.

Максималната доза не трябва да надвишава 60 000 IU седмично.

- **Хора, които дават кръв преди операция**

Инжекциите се поставят във вена в продължение на 2 минути или под кожата.

Дозата на NeoRecormon зависи от състоянието Ви, нивото на червените кръвни клетки и колко кръв ще се даде преди операцията.

Дозата, определена от Вашия лекар, ще се приложи два пъти седмично в продължение на 4 седмици. Когато давате кръв, NeoRecormon ще се приложи в края на манипулацията по вземането на кръвта.

Максималната доза не трябва да надхвърля

- при инжектиране във вените: 1 600 IU за всеки 1 kg от телесното Ви тегло седмично
- при инжектиране под кожата: 1 200 IU за всеки 1 kg от телесното Ви тегло седмично.

Ако инжектирате твърде много NeoRecormon

Не увеличавайте дозата, която Вашият лекар е определил. Ако мислите, че сте инжектирали повече NeoRecormon, отколкото трябва, свържете се с Вашия лекар. Малко е вероятно последиците да бъдат сериозни. Дори при много високи кръвни нива, не са наблюдавани симптоми на отравяне.

Ако сте пропуснали да приложите NeoRecormon

Ако сте пропуснали една инжекция или сте си инжектирали твърде малко количество, консултирайте се с Вашия лекар.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежелани реакции, които може да се появят при всеки пациент

- **При повечето хора (много чести, може да засегнат повече от 1 на 10 души) нивата на желязото в кръвта се понижават.** Почти всички пациенти трябва да се лекуват с добавки на желязо по време на лечението им с NeoRecormon.
- **Рядко (може да засегнат до 1 на 1 000 души) се появяват алергични или кожни реакции**, като обрив или уртикария, сърбеж или реакции около мястото на инжектиране.
- **Много рядко (може да засегнат до 1 на 10 000 души) се появява тежка форма на алергична реакция**, особено непосредствено след инжектирането. Тя трябва да се лекува незабавно. Ако получите **необичайни хрипове или затруднено дишане, подуване на езика, лицето или гърлото или подуване около мястото на инжектиране, ако почувствате замаяване или колабирате, обадете се незабавно на Вашия лекар.**

- **Много рядко (може да засегнат до 1 на 10 000 души) хората получават грипозни симптоми, особено когато току-що са започнали лечението. Те включват** повишена температура, студени тръпки, главоболие, болки в крайниците, болка в костите и/или чувство за общо неразположение. Тези реакции обикновено са леки до умерени и отзвучават до няколко часа или дни.

Допълнителни нежелани реакции при хора с хронично бъбречно заболяване (бъбречна анемия)

- **Повишаване на кръвното налягане, влошаване на съществуващо високо кръвно налягане и главоболие** са най-честите нежелани реакции (много чести, може да засегнат повече от 1 на 10 души). Вашият лекар ще проверява редовно кръвното Ви налягане, особено в началото на терапията. Лекарят може да лекува повишеното кръвно налягане с лекарства или временно да прекъсне лечението с NeoRecormon.
- **Веднага повикайте лекар, ако получите главоболие, особено внезапна, пронизваща, мигреноподобна болка в главата, объркване, нарушения на говора, нестабилна походка, припадъци или гърчове.** Тези симптоми може да са признаци на силно повишаване на кръвното налягане (*хипертонична криза*), дори ако кръвното Ви налягане обикновено е нормално или ниско. Тя трябва да се лекува незабавно.
- **Ако имате ниско кръвно налягане или шънтови усложнения,** може да сте подложени на риск от *шънтова тромбоза* (кръвен съсирек в съда, използван за връзка с диализната система).
- **Много рядко (може да засегнат до 1 на 10 000 души) пациентите са имали повишени нива на калий или фосфати в кръвта.** Лекарят Ви може да лекува това.
- **Чиста аплазия на червените кръвни клетки (ЧАЧКК), причинена от неутрализиращи антитела е наблюдавана при лечение с еритропоетин,** включително и в отделни случаи по време на лечение с NeoRecormon. ЧАЧКК означава, че организмът преустановява или намалява образуването на червени кръвни клетки. Това причинява тежка анемия, чиито симптоми включват необичайна умора и липса на енергия. Ако организмът Ви образува неутрализиращи антитела, Вашият лекар ще преустанови лечението с NeoRecormon и ще определи най-добрия начин за лечение на анемията Ви.

Допълнителни нежелани реакции при възрастни, получаващи химиотерапия поради ракови заболявания

- Понякога може да възникнат **повишаване на кръвното налягане и главоболие.** Вашият лекар може да лекува повишеното кръвно налягане с лекарства.
- Наблюдавана е **увеличена честота на образуване на кръвни съсиреци.**

Допълнителни нежелани реакции при хора, които дават кръв преди операция

- Наблюдавано е **леко увеличение на честотата на образуване на кръвни съсиреци.**

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате NeoRecormon

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Не използвайте NeoRecormon след срока на годност, който е отбелязан върху картонената опаковка и етикета.
- Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

- Спринцовката може да се извади от хладилника и да се съхранява на стайна температура (но не по-висока от 25°C) еднократно за период най-много от 3 дни.
- Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа NeoRecormon

- Активното вещество е: епоетин бета. Една предварително напълнена спринцовка съдържа 500, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 10 000, 20 000 или 30 000 IU (международни единици) епоетин бета в 0,3 ml или 0,6 ml разтвор.
- Другите съставки са:
урея, натриев хлорид, полисорбат 20, натриев дихидроген фосфат дихидрат, динатриев фосфат додекахидрат, калциев хлорид дихидрат, глицин, L-Левцин, L-Изолевцин, L-Треонин, L-Глутаминова киселина, L-Фенилаланин и вода за инжекции.

Как изглежда NeoRecormon и какво съдържа опаковката

NeoRecormon е инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка. Разтворът е безцветен, бистър до леко опалесциращ.

NeoRecormon 500 IU, 2000 IU, 3000 IU, 4000 IU, 5000 IU и 6000 IU: Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,3 ml разтвор.

NeoRecormon 10 000 IU, 20 000 IU и 30 000 IU: Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 0,6 ml разтвор.

NeoRecormon се предлага в следните опаковки:

NeoRecormon 500 IU

1 предварително напълнена спринцовка с една игла (30G1/2) или
6 предварително напълнени спринцовки с 6 игли (30G1/2).

NeoRecormon 2 000 IU, 3 000 IU, 4 000 IU, 5 000 IU, 6 000 IU, 10 000 IU и 20 000 IU

1 предварително напълнена спринцовка с една игла (27G1/2) или
6 предварително напълнени спринцовки с 6 игли (27G1/2).

NeoRecormon 30 000 IU

1 предварително напълнена спринцовка с 1 игла (27G1/2) или
4 предварително напълнени спринцовки с 4 игли (27G1/2).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Обединено кралство

Производител
Roche Pharma AG
Emil-Barell-Strasse 1
D-79639 Grenzach-Wyhlen
Германия.

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Danmark
Roche a/s
Tlf: +45 - 36 39 99 99

Malta
(See United Kingdom)

Deutschland
Roche Pharma AG
Tel: +49 (0) 7624 140

Nederland
Roche Nederland B.V.
Tel: +31 (0) 348 438050

Eesti
Roche Eesti OÜ
Tel: + 372 - 6 177 380

Norge
Roche Norge AS
Tlf: +47 - 22 78 90 00

Ελλάδα
Roche (Hellas) A.E.
Τηλ: +30 210 61 66 100

Österreich
Roche Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 27739

España
Roche Farma S.A.
Tel: +34 - 91 324 81 00

Polska
Roche Polska Sp.z o.o.
Tel: +48 - 22 345 18 88

France
Roche
Tél: +33 (0)1 47 61 40 00

Portugal
Roche Farmacêutica Química, Lda
Tel: +351 - 21 425 70 00

Hrvatska
Roche d.o.o
Tel: +385 1 4722 333

România
Roche România S.R.L.
Tel: +40 21 206 47 01

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Slovenija
Roche farmacevtska družba d.o.o.
Tel: +386 - 1 360 26 00

Ísland

Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Roche S.p.A.
Tel: +39 - 039 2471

Κύπρος

Γ.Α.Σταμάτης & Σια Λτδ.
Τηλ: +357 - 22 76 62 76

Latvija

Roche Latvija SIA
Tel: +371 - 6 7039831

Slovenská republika

Roche Slovensko, s.r.o.
Tel: +421 - 2 52638201

Suomi/Finland

Roche Oy
Puh/Tel: +358 (0) 10 554 500

Sverige

Roche AB
Tel: +46 (0) 8 726 1200

United Kingdom

Roche Products Ltd.
Tel: +44 (0) 1707 366000

Дата на последно преразглеждане на листовката <{MM /ГГГГ}> <{месец ГГГГ}>

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>