ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon wielodawkowy 50 000 j.m. liofilizat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (5 000 j.m./ml)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 50 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 415 mikrogramom epoetyny beta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny).
Jedna ampułka zawiera 10 ml rozpuszczalnika (woda do wstrzykiwań z alkoholem benzylowym i chlorkiem benzalkoniowym jako konserwantami)
Jeden ml odtworzonego roztworu zawiera 5 000 j.m. epoetyny beta.

* wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO)

Substancje pomocnicze:
Fenyloalanina (do 5,0 mg w 1 fiolce)
Sód (mniej niż 1 mmol na dawkę)
Alkohol benzylowy (do 40 mg w wielodawkowej ampułce z rozpuszczalnikiem)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Liofilizat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Biały liofilizat i przezroczysty, bezbarwny rozpuszczalnik.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawowej niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek u dorosłych i dzieci .
- Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).
- Zwiększenie liczby autologicznych krwinek czerwonych u osób przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji.
  W tym wskazaniu należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość powikłań zakrzepowo-zatorowych. Leczenie wskazane jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina 10-13 g/dl [6,21 - 8,07 mmol/l], bez niedoboru żelaza), jeśli nie ma możliwości przechowania wystarczającej ilości krwi własnej, zaś przewidziany planowany zabieg chirurgiczny wymaga przetoczenia znacznej objętości krwi (4 lub więcej jednostek przetoczeniowych u kobiet i 5 lub więcej u mężczyzn).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem NeoRecormon powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w prowadzeniu chorych ze stanami wymienionymi we wskazaniach. Ponieważ opisywano pojedyncze przypadki reakcji rzekomoanafilaktycznych, zaleca się, aby pierwszą dawkę leku podać pod kontrolą lekarza.
Przygotowany roztwór może być wykorzystany do podania kilku pacjentom. Aby uniknąć ryzyka zakażenia, należy ściśle przestrzegać aseptycznej techniki pobierania leku i stosować strzykawki i igły

jednorazowego użytku. Należy przestrzegać, aby w tym samym czasie preparat NeoRecormon wielodawkowy (przygotowany roztwór) był pobierany tylko z jednej fiolki.
Przygotowany roztwór jest bezbarwny, przezroczysty do lekko opalizujacego.
Informacje dotyczące przygotowania roztworu do wstrzykiwań, patrz punkt 6.6.

Leczenie pacjentów dorosłych i dzieci z objawową niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek:
Objawy i następstwa niedokrwistości różnią się w zależności od wieku, płci, ogólnego nasilenia choroby. Z tego powodu niezbędna jest indywidualna ocena lekarska każdego pacjenta i przebiegu jego choroby. NeoRecormon powinien być podawany podskórnie lub dożylnie, tak aby zwiększyć stężenie hemoglobiny nie wiecej niż do 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów nie poddawanych hemodializie lepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć nakłuwania żył obwodowych. Wstrzyknięcie dożylne powinno trwać około 2 minut i można je wykonać np. u pacjentów hemodializowanych przez przetokę tętniczo-żylną pod koniec dializy.

Różnice pomiędzy pacjentami powodują, że w indywdualnych przypadkach mogą być pożądane indywidualne wartości docelowe hemoglobiny, poniżej lub powyżej wartości opisanych. Zróżnicowanie wartości hemoglobiny powinno być osiągane poprzez dobór dawki leku oraz z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości hemoglobiny między 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Powinno się unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Wskazówki dotyczące odpowiedniego dobierania dawki leku gdy stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl są przedstawione poniżej.

Powinno się unikać wzrostu stężenia hemoglobiny wiekszego niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w czasie 4 tygodni. Jeśli taki przypadek się zdarzy, powinno się zmienić odpowiednio dawkę leku według poniższego opisu. Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciagu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny zwiększa się i osiaga wartość 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal zwieksza się, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki.

Pacjenci powinni być starannie obserwowani, tak żeby ustalić najmniejszą dawkę produktu Neorecormon, która zapewni prawidłową kontrolę objawów niedokrwistości.

U pacjentów z nadciśnieniem lub chorobami układu sercowo-naczyniowego, naczyń mózgowych lub obwodowych, tygodniowe zwiększenie stężenia hemoglobiny i docelową wartość hemoglobiny należy ustalać indywidualnie, biorąc pod uwagę stan kliniczny. .

Leczenie preparatem NeoRecormon składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania wartości hematokrytu
- Podawanie podskórne:
- Dawka początkowa wynosi 20 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Dawkę można zwiększać, co 4 tygodnie o 20 j.m../kg mc. 3 razy w tygodniu, jeśli wzrost stężenia hemoglobiny jest niewystarczający (<0,25 g/dl na tydzień).
- Dawkę tygodniową można podzielić na dawki podawane codziennie.
- Podawanie dożylne:
- Dawka początkowa wynosi 40 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Po 4 tygodniach dawkę można zwiększyć do 80 j.m../kg mc. 3 razy w tygodniu, następnie w razie potrzeby dawkę można zwiększyć o 20 j.m./kg, trzy razy w tygodniu, w odstępach miesięcznych.

Nie wolno podawać dawki większej niż 720 j.m./kg masy ciała na tydzień, zarówno dożylnie jak i podskórnie.

2. Faza podtrzymywania wartości hematokrytu
W celu utrzymania wartości hemoglobiny między 10 a 12 g/dl, początkowo dawkę redukuje się do połowy dawki stosowanej wcześniej. Następnie co 1 lub 2 tygodnie ustala się dawkę indywidualnie dla każdego pacjenta (dawka podtrzymująca).

W przypadku podawania podskórnego dawka tygodniowa może być podana w jednym wstrzyknięciu raz w tygodniu lub podzielona na trzy do siedmiu podań w tygodniu. U pacjentów, u których uzyskano stabilną wartość hematokrytu podczas podawania preparatu NeoRecormon jeden raz w tygodniu, możliwe jest podawanie w jednym wstrzyknięciu co dwa tygodnie. W takim przypadku może być konieczne zwiększenie dawki.

Wyniki badań klinicznych u dzieci wskazują, że dawka lecznicza preparatu NeoRecormon jest na ogół tym większa, im młodszy jest pacjent. Mimo to, u dzieci należy stosować zalecany wyżej schemat dawkowania, ponieważ nie można przewidzieć indywidualnej reakcji na lek.

Leczenie preparatem NeoRecormon jest leczeniem długotrwałym. Niemniej jednak można je przerwać, w razie konieczności, w każdej chwili. Dane dotyczące schematu dawkowania jeden raz w tygodniu oparte są na badaniach obejmujących okres 24 tygodni terapii.

Leczenie objawowej niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej:
Pacjentom z niedokrwistością (to znaczy stężenie hemoglobiny ≤10 g/dl (6,2 mmol/l)) przygotowany roztwór leku podaje się podskórnie. Objawy i następstwa niedokrwistości różnią się w zależności od wieku, płci, ogólnego nasilenia choroby. Z tego powodu niezbędna jest indywidualna ocena lekarska każdego pacjenta i przebiegu jego choroby.

Dawka tygodniowa może być podawana w postaci jednego wstrzyknięcia na tydzień lub w dawkach podzielonych, podawanych 3 do 7 razy w tygodniu.

Zalecana dawka początkowa wynosi 30 000 j.m. na tydzień (co odpowiada około 450 j.m./kg masy ciała na tydzień, w przeliczeniu na przeciętną masę ciała).

Z powodu różnic między pacjentami obserwuje się indywidualnie osiagane stężenia hemoglobiny dla danego pacjenta, poniżej lub powyżej pożądanej wartości. Ta różnorodność uzyskanych stężeń hemoglobiny powinna być korygowana dawką produktu, tak by docelowe stężenie hemoglobiny mieściło się w zakresie 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej znajduje się przewodnik dotyczący korygowania dawek w przypadku przekroczenia wartości stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), dotychczasowe dawkowanie należy utrzymać. Jeśli stężenie hemoglobiny nie zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), należy rozważyć podwojenie tygodniowej dawki leku. Jeśli po 8 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny nie zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), uzyskanie odpowiedzi jest mało prawdopodobne i należy przerwać podawanie leku.
Leczenie należy kontynuować do 4 tygodni od zakończenia chemioterapii.

Dawka maksymalna nie powinna przekraczać 60 000 j.m. tygodniowo.

Po osiągnięciu u pacjenta celu terapeutycznego należy zmniejszyć dawkę o 25-50%, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na pożądanym poziomie. Następnie należy rozważyć odpowiednie zmiany dawek leku.

Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) dawkę należy zmniejszyć o około 25% do 50%. Leczenie produktem Neorecormon powinno być okresowo wstrzymane w przypadku, gdy stężenie hemoglobiny jest większe niż 13 g/dl (8,1 mmol/l). Leczenie powinno być wznowione z zastosowaniem dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki, w momencie obniżenia stężenia hemoglobiny do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l) lub mniejszej.

Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększyło się o więcej niż 2 g/dl (1,3 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę leku o 25 do 50%.

Pacjenci powinni być starannie obserwowani, tak żeby ustalić najmniejszą dawkę produktu NeoRecormon, która zapewni prawidłową kontrolę objawów niedokrwistości.

Zastosowanie w celu zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych:
Roztwór preparatu podaje się dożylnie (przez około 2 minuty) lub podskórnie. NeoRecormon stosuje się dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Jeśli wartość hematokrytu pozwala na pobranie krwi (tj. Ht ≥ 33%), NeoRecormon należy podać pod koniec pobierania krwi.
Przez cały czas stosowania preparatu hematokryt nie powinien być większy niż 48%.

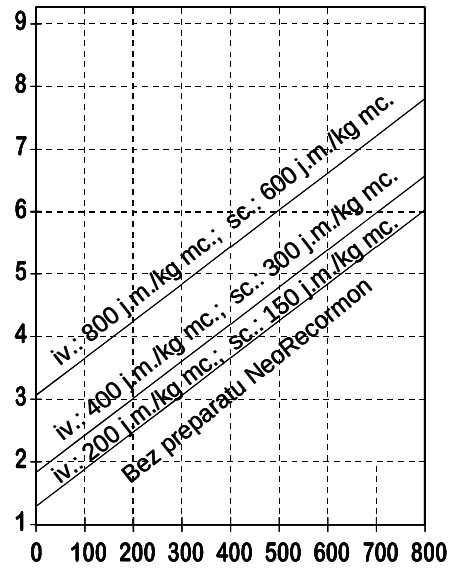
Zespół lekarzy prowadzących powinien ustalić dawkę leku indywidualnie u każdego pacjenta, ponieważ zależy ona od wymaganej ilości krwi do autotransfuzji i wewnętrznej rezerwy krwinek czerwonych:

1. Ilość krwi wymagana do autotransfuzji zależy od przewidywanej utraty krwi, sposobu ewentualnego konserwowania krwi oraz od stanu ogólnego pacjenta.
   Krew należy zebrać w ilości pozwalającej na uniknięcie przetaczania pacjentowi krwi homologicznej.
   Wymaganą ilość krwi autologicznej wyraża się w jednostkach; jedna jednostka na nomogramie odpowiada 180 ml krwinek czerwonych.
2. Możliwość pobrania krwi zależy przede wszystkim od objętości krwi pacjenta i początkowej wartości hematokrytu. Na podstawie obu wartości wylicza się wewnętrzną rezerwę krwinek czerwonych, według poniższego wzoru:

   Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych = objętość krwi [ml] x (hematokryt - 33) : 100
   kobiety: objętość krwi [ml] = 41 [ml/kg) x masa ciała [kg] + 1200 [ml]
   mężczyźni: objętość krwi [ml] = 44 [ml/kg] x masa ciała [kg] + 1600 [ml]
   (masa ciała ≥ 45 kg)

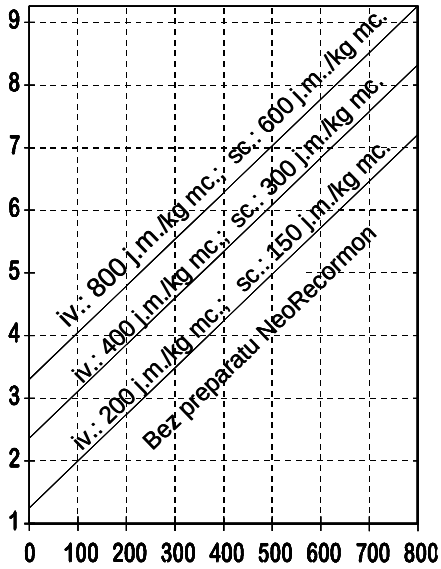
Na podstawie poniższych wykresów w zależności od ilości krwi wymaganej do autotransfuzji i od wewnętrznej rezerwy krwinek czerwonych u pacjenta można określić potrzebę stosowania oraz pojedynczą dawkę preparatu NeoRecormon.

Kobiety
Wymagana ilość krwi do autotransfuzji [jednostki]



Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych [ml]

Mężczyźni
Wymagana ilość krwi do autotransfuzji [jednostki]



Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych [ml]

Wyznaczoną w ten sposób pojedynczą dawkę należy podawać dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Maksymalna dawka podawana dożylnie nie może być większa niż 1600 j.m./kg masy ciała w ciągu tygodnia, a podawana podskórnie 1200 j.m./kg na tydzień.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

Podawanie preparatu NeoRecormon w celu "zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych" jest przeciwwskazane u pacjentów, którzy w miesiącu poprzedzającym leczenie przebyli zawał serca lub udar mózgu, u osób z niestabliną dławicą piersiową oraz u chorych o zwiększonym ryzyku wystąpienia zakrzepicy żył głębokich, np. z chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie.

NeoRecormon wielodawkowy zawiera jako środek konserwujący alkohol benzylowy i z tego powodu nie wolno go podawać noworodkom i dzieciom w wieku poniżej 3 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

NeoRecormon należy stosować ostrożnie w opornej na leczenie niedokrwistości z nadmiarem komórek blastycznych w fazie transformacji, w padaczce, przy podwyższonej liczbie płytek krwi, a także w przewlekłej niewydolności wątroby. Przed podaniem preparatu NeoRecormon należy wykluczyć niedobór kwasu foliowego i witaminy B_{12}, ponieważ niedobory te zmniejszają skuteczność leczenia.

Aby zapewnić skuteczną erytropoezę, u wszystkich pacjentów należy określić stężenie żelaza przed leczeniem i w jego trakcie. Może być niezbędne uzupełnianie żelaza, które należy prowadzić zgodnie z zaleceniami terapeutycznymi.

Poważne przeciążenie glinem z powodu leczenia niewydolności nerek może zmniejszać skuteczność preparatu NeoRecormon.

Wskazania do stosowania preparatu NeoRecormon należy określać indywidualnie u nie poddawanych dializie pacjentów ze stwardnieniem naczyń nerkowych, ponieważ nie można z całą pewnością wykluczyć nasilenia choroby nerek.

Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną, w tym również lekiem NeoRecormon, opisywano przypadki występowania wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej wywołanej obecnością przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie. Wykazano, że przeciwciała te reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami erytropetynowymi i u pacjentów, u których podejrzewana jest lub potwierdzona obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie nie należy zamieniać leku na NeoRecormon (patrz punkt 4.8).

W razie stwierdzenia paradoksalnego zmniejszenia stężenia hemoglobiny i ciężkiej niedokrwistości z małą liczbą retykulocytów należy natychmiast przerwać leczenie epoetyną oraz oznaczyć miano przeciwciał przeciwko erytropoetynie w surowicy pacjenta. U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, leczonych interferonem, rybawiryną i jednocześnie epoetyną obserwowano przypadki PRCA. Epoetyny nie są zarejestrowane do leczenia niedokrwistości w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* może wystąpić podwyższone ciśnienie tętnicze lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza w przypadkach szybkiego zwiększenia hematokrytu. Jeżeli podwyższonego ciśnienia tętniczego nie można skorygować farmakologicznie, zaleca się tymczasowe odstawienie preparatu NeoRecormon. Zwłaszcza na początku leczenia zaleca się regularne kontrole ciśnienia tętniczego, w tym pomiędzy dializami. Może wystąpić przełom nadciśnieniowy z objawami przypominającymi encefalopatię, wymagający bezzwłocznej pomocy lekarza i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe, przeszywające, bóle głowy o typie migrenowym, które mogą być objawem ostrzegawczym.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* podczas leczenia preparatem NeoRecormon, zwłaszcza podawanego drogą dożylną, może dojść do umiarkowanego (w zakresie normy), zależnego od dawki, zwiększenia liczby płytek krwi. Zwiększenie to przemija w miarę trwania leczenia. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi przez pierwsze 8 tygodni leczenia.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* nie należy utrzymywać wartości stężenia hemoglobiny większych od stężenia zalecanego w rozdziale 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu i ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie podawania czynników stymulujących erytropoezę (ESA) w celu osiągnięcia docelowych stężeń hemoglobiny większych niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).
Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści związanych ze stosowaniem epoetyn, jeśli uzyskano wzrost wzrost stężenia hemoglobiny konieczny do kontrolowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczeń krwi.

Wpływ na rozrost nowotworu
Epoetyny są czynnikami wzrostu, które przede wszystkim stymulują wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni komórek wielu różnych nowotworów. Tak, jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu, istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost nowotworów. W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych, epoetyny nie wykazywały zwiększenia przeżycia lub zmniejszenia ryzyka rozwoju nowotworu u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą nowotworom.
W kontrolowanych badaniach klinicznych, stosowanie produktu Neorecormon i innych czynników stymulujących erytropoezę (ESA) wykazano:
- skrócenie czasu do rozwoju nowotworu u pacjentów z zaawansowanym nowotworem głowy i szyi, poddanych radioterapii, u których docelowo uzyskano stężenie hemoglobiny większe od 14 g/dl (8,7 mmol/l).
- skrócenie całkowitego okresu przeżycia i zwiększenie śmiertelności związanej z progresją choroby w czasie 4 miesięcy u pacjentek z rakiem piersi z przerzutami otrzymujących chemioterapię, u których osiągnięto stężenie hemoglobiny 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- zwiększenie ryzyka zgonów przy docelowym steżeniu hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z nowotworami złośliwymi, nie otrzymujących chemioterapii ani radioterapii. Czynniki stymulujące erytropoezę (ESA) nie są wskazane do stosowania w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

Może wystąpić podwyższenie ciśnienia tętniczego, które można leczyć farmakologicznie. Zaleca się w związku z tym systematyczne kontrolowanie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia pacjentów z nowotworami.

U chorych na nowotwory należy kontrolować, w regularnych odstępach czasu, liczbę płytek krwi oraz stężenie hemoglobiny.

U pacjentów przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji możliwe jest zwiększenie liczby płytek krwi, zwykle w granicach normy. W związku z tym zaleca się u tych pacjentów kontrolowanie liczby płytek krwi co najmniej raz w tygodniu. Jeśli liczba płytek przekroczy 150×10^9/l lub, jeśli jest większa od wartości prawidłowych, NeoRecormon należy odstawić.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w związku ze zwiększeniem wartości hematokrytu w wyniku leczenia preparatem NeoRecormon, często niezbędne jest zwiększenie dawki heparyny

podczas hemodializy. Nieodpowiednia dawka heparyny może prowadzić do niedrożności systemu dializacyjnego.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek narażonych na zakrzep przetoki należy rozważyć wczesną kontrolę przetoki i profilaktykę zakrzepów, np. przez podawanie kwasu acetylosalicylowego.

Podczas stosowania preparatu NeoRecormon należy regularnie kontrolować stężenie potasu i fosforanów w surowicy. Doniesiono o zwiększeniu stężenia potasu u kilku pacjentów z mocznicą, otrzymujących NeoRecormon, jednak przyczyna nie została ustalona. Jeśli podczas leczenia stężenie potasu zwiększy się, należy rozważyć przerwanie podawania preparatu NeoRecormon do czasu uzyskania normalizacji jego stężenia w surowicy.

W przypadku stosowania preparatu NeoRecormon u pacjentów przygotowywanych do autotransfuzji, należy przestrzegać zasad ogólnie przyjętych w krwiodawstwie, w szczególności:
- pobranie krwi dopuszczalne jest tylko u pacjentów, u których hematokryt jest ≥ 33% (stężenie hemoglobiny ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l]);
- pobierając krew od pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg należy zachować szczególne środki ostrożności;
- jednorazowo nie należy pobierać więcej niż około 12% obliczonej objętości krwi pacjenta. Leczenie preparatem NeoRecormon powinno być stosowane tylko u pacjentów, u których szczególnie ważne jest uniknięcie przetaczania krwi homologicznej; zawsze należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści podczas przetaczania krwi homologicznej.

Zastosowanie leku u zdrowych osób może prowadzić do nadmiernego zwiększenia wartości hematokrytu. Następstwem mogą być zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Preparat NeoRecormon zawiera do 5,0 mg fenyloalaniny/na fiolkę jako substancję pomocniczą. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z ciężkimi postaciami fenyloketonurii.

Sporządzony roztwór wielodawkowy preparatu NeoRecormon zawiera alkohol benzylowy, który może powodować zatrucia i reakcje rzekomoanafilaktyczne u noworodków i dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej dawce, co w zasadzie oznacza: wolny od jonów sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Dotychczasowe doświadczenia kliniczne nie wykazały interakcji preparatu NeoRecormon z innymi produktami leczniczymi.
W badaniach na zwierzętach wykazano, że epoetyna beta nie nasila toksycznego działania na szpik takich cytostatycznych produktów leczniczych, jak etopozyd, cisplatyna, cyklofosfamid i fluorouracyl.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania epoetyny beta w czasie ciąży.
Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz 5.3).
Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

NeoRecormon nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Na podstawie wyników badań klinicznych, obejmujących 1725 chorych, szacuje się, że u około 8% pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon wystąpią objawy niepożądane.

- Pacjenci z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek

Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas stosowania preparatu NeoRecormon jest podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilenie się istniejącego wcześniej nadciśnienia, zwłaszcza w przypadku szybkiego narastania wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4). Może dojść do przełomu nadciśnieniowego z objawami podobnymi do encefalopatii (tj. bóle głowy, zaburzenia świadomości, zaburzenia czuciowo-ruchowe takie jak: zaburzenia mowy lub niestabilny chód, aż do drgawek kloniczno-tonicznych); zmiany takie mogą wystąpić także u pojedynczych chorych z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym (patrz punkt 4.4).

Mogą pojawić się zakrzepy przetoki, zwłaszcza u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub z powikłaniami w obrębie przetoki (np. zwężeniem, tętniakiem), patrz punkt 4.4. W większości przypadków obserwuje się zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy z równoczesnym zwiększeniem wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4). Dodatkowo, w pojedynczych przypadkach obserwowano przemijające zwiększenie stężenia potasu i fosforanów w surowicy (patrz punkt 4.4).

W pojedynczych przypadkach zgłaszano występowanie wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA), spowodowanej przez neutralizujące przeciwciała przeciw erytropoetynie, powstające w związku z leczeniem preparatem NeoRecormon. W przypadku rozpoznania tego powikłania konieczne jest odstawienie preparatu NeoRecormon, przy czym nie należy zastępować tego leku innym białkiem erytropoetycznym (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	**Działanie niepożądane leku**	**Częstość występowania**
Zaburzenia naczyń	Przełom nadciśnieniowy Nadciśnienie tętnicze	Niezbyt często (>0,1%, <1%) Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zakrzepica przetoki Nadpłytkopwość	Rzadko (>0,01%, <0,1%) Bardzo rzadko (<0,01%)

- Pacjenci z chorobą nowotworową

U pacjentów leczonych epoetyną beta często stwierdza się bóle głowy i nadciśnienie tętnicze, które można leczyć farmakologicznie (>1%, <10%) (patrz punkt 4.4).

U niektórych pacjentów obserwuje się zmniejszenie stężenia żelaza w surowicy (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych wykazano zwiększoną częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami złośliwymi leczonych preparatem NeoRecormon w porównaniu do nieleczonych pacjentów z grupy kontrolnej lub pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon częstość ta wynosi 7 % w porównaniu do 4 % u pacjentów z grupy kontrolnej; nie wiąże się to ze zwiększeniem śmiertelności z powodu powikłań zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie

określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	**Działanie niepożądane leku**	**Częstość występowania**
Zaburzenia naczyń	Nadciśnienie tętnicze	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Incydent zakrzepowo-zatorowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

- Pacjenci zakwalifikowani do autologicznego przetoczenia krwi

Donoszono, że u pacjentów zakwalifikowanych do autologicznego przetoczenia krwi występuje nieco zwiększona częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych. Jednak nie stwierdzono związku przyczynowo-skutkowego z leczeniem preparatem NeoRecormon.

W badaniach prowadzonych pod kontrolą placebo przemijający niedobór żelaza był częstszy u pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon niż u pacjentów z grup kontrolnych (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	**Działanie niepożądane leku**	**Częstość występowania**
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

- Wszystkie wskazania

Rzadko (≥ 1/10 000 do ≤ 1 000) mogą wystąpić związane z leczeniem epoetyną beta reakcje skórne, takie jak wysypka, świąd, pokrzywka lub odczyn w miejscu wstrzyknięcia. W bardzo rzadkich przypadkach (≤ 1/10 000) opisywano reakcje rzekomoanafilaktyczne związane z leczeniem epoetyną beta. W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano jednak zwiększenia częstości występowania reakcji nadwrażliwości.
W bardzo rzadkich przypadkach (≤ 1/10 000), szczególnie na początku leczenia, obserwowano związane z leczeniem epoetyną beta objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze, bóle głowy, bóle kończyn, złe samopoczucie i (lub) bóle kości. Objawy te mają zazwyczaj niewielkie lub umiarkowane nasilenie i ustępują po kilku godzinach lub kilku dniach.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny preparatu NeoRecormon jest bardzo szeroki. Nie obserwowano objawów zatrucia nawet, gdy stężenia leku w surowicy były bardzo duże.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości; kod ATC: B03XA

Epoetyna beta ma identyczny skład aminokwasowy i węglowodanowy jak erytropoetyna izolowana z moczu chorych na niedokrwistość.
Erytropoetyna jest glikoproteiną pobudzającą tworzenie się erytrocytów z komórek prekursorowych. Jest czynnikiem pobudzającym mitozę i hormonem odpowiedzialnym za różnicowanie się komórek.

Skuteczność biologiczną epoetyny beta po podaniu dożylnym i podskórnym wykazano w wielu modelach zwierzęcych *in vivo* (na szczurach zdrowych i z mocznicą, myszach z policytemią oraz psach). Po podaniu epoetyny beta zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów, a także zwiększa się wbudowywanie żelaza ^{59}Fe.

In vitro, po inkubacji z epoetyną beta, wykazano zwiększenie wbudowywania ^{3}H-tymidyny do erytroidalnych komórek jądrzastych śledziony (w hodowli komórek śledziony mysiej).
W badaniach na hodowlach komórek szpiku ludzkiego wykazano, że epoetyna beta swoiście pobudza erytropoezę i nie wywiera wpływu na powstawanie krwinek białych. Nie wykazano, aby epoetyna beta działała cytotoksycznie na komórki szpiku kostnego lub na komórki skóry człowieka.

Jednorazowa dawka epoetyny beta nie powodowała zmian w zachowaniu, ani aktywności ruchowej myszy i nie wpływała na czynność układu krążenia i układu oddechowego psów.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu różnych komórek nowotworowych.

Przeżywalność i progresję guzów oceniano w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów; cztery z tych badań były podwójnie zaślepione i kontrolowane placebo, a jedno było badaniem otwartym. Do dwóch badań rekrutowano pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12–14 g/dl. W badaniu otwartym nie zaobserwowano różnic w przeżywalności ogólnej pomiędzy pacjentami leczonymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką i pacjentami z grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych za pomocą placebo współczynniki ryzyka względnego dla przeżywalności ogólnej wynosiły od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost umieralności wśród pacjentów, u których występowała niedokrwistość związaną z chorobą nowotworową i, otrzymujących rekombinowaną erytropoetynę ludzką, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Ogólne wyniki tych badań dotyczące przeżywalności nie dawały się w sposób zadowalający wyjaśnić różnicami w częstości występowania zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami otrzymującymi rekombinowaną erytropoetynę ludzką i pacjentami z grup kontrolnych.

Metaanaliza oparta na danych jednostkowych, zawierajaca dane ze wszystkich 12 kontrolowanych badań klinicznych z udziałem pacjentów onkologicznych z niedokrwistością leczonych produktem Neorecormon (n=2301) wykazała ogólny czynnik ryzyka określajacego czas przeżycia 1,13 z korzyścią dla grupy kontrolnej (95%, CI 0,87;1,46). W grupie pacjentów z hemoglobiną na poziomie ≤ 10 g/l (n=899), czynnik ryzyka określajacego czas przeżycia wyniósł 0,98 (95%, CI 0,68 do1,40). Relatywnie zwiększone ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych było obserwowane w całym zakresie populacji w badaniach (RR 1,62; 95%, CI 1,13; 2,31).

Przeprowadzono analizę w grupie pacjentów liczącej ponad 13 900 chorych z nowotworem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemio- i radioterapią oraz nieleczonych), uczestniczących w 53 kontrolowanych badaniach z użyciem kilku epoetyn. Metaanaliza dotycząca całkowitego przeżycia pacjentów wykazała, że współczynnik ryzyka wynosi 1,06 na korzyść grupy kontrolnej (95%CI: 1,00; 1,12; 53 badania w grupie 13 933 pacjentów). W grupie pacjentów z nowotworem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka wynosił 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 badań w grupie 10 441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie zwiększone ryzyko względne zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną (patrz punkt 4.4).

Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną bardzo rzadko obserwowano pojawienie się przeciwciał neutralizujących erytropoetynę z lub bez towarzyszącej wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyczne przeprowadzone u zdrowych ochotników oraz pacjentów z mocznicą wykazały, że okres półtrwania podanej dożylnie epoetyny beta wynosi 4 do 12 godzin, zaś jej objętość dystrybucji równa jest 1 do 2 krotnej objętości osocza. Analogiczne wyniki uzyskano w doświadczeniach na szczurach z mocznicą i zdrowych.

Po podskórnym podaniu epoetyny beta pacjentom z mocznicą, przedłużone wchłanianie prowadzi do powstania plateau stężenia w surowicy, a maksymalne stężenie osiągane jest średnio po 12 - 28 godzinach. Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu podskórnym jest dłuższy niż po podaniu dożylnym i wynosi średnio 13 - 28 godzin.

Biodostępność epoetyny beta podanej podskórnie wynosi 23 - 42% w porównaniu do podania dożylnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.
W badaniach działania rakotwórczego homologicznej erytropoetyny u myszy nie zaobserwowano żadnych zjawisk wskazujących na możliwość proliferacji lub rozrostu nowotworowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Liofilizat:
Mocznik,
Sodu chlorek,
Polisorbat 20,
Sodu diwodorofosforan,
Disodu wodorofosforan
Wapnia chlorek,
Glicyna,
L-leucyna,
L-izoleucyna,
L-treonina,
L-kwas glutaminowy,
L-fenyloalanina.
Rozpuszczalnik:
Alkohol benzylowy,
Chlorek benzalkoniowy,
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać tego preparatu z innymi produktami leczniczymi, poza wymienionymi w punkcie 6.6 (zawartość dołączonej do opakowania ampułki z rozpuszczalnikiem).

6.3 Okres trwałości

3 lata.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność odtworzonego roztworu przez jeden miesiąc w temperaturze 2°C - 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po otwarciu odtworzony roztwór

może być przechowywany przez maksymalnie jeden miesiąc w temperaturze 2°C - 8°C. Za inne niż ww. czas i warunki przechowywania odpowiedzialna jest osoba stosujaca lek.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2˚C – 8˚C).

Przechowywać fiolkę w tekturowym opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

W celu ambulatoryjnego podawania leku pacjent może jednorazowo wyjąć preparat (w postaci nierozpuszczonego liofilizatu) z lodówki i przechowywać go w temperaturze pokojowej (do 25°C) nie dłużej niż 5 dni.
Natomiast przygotowany roztwór preparatu można wyjąć z lodówki jedynie na czas potrzebny do przygotowania wstrzyknięcia.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania przygotowanego roztworu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Liofilizat (50 000 j.m.) do sporządzenia rozworu do wstrzykiwań w fiolce (ze szkła typI) z korkiem (z gumy teflonizowanej) oraz 10 ml rozpuszczalnika w ampułce (ze szkła typ I), z jednym przyrządem do przygotowania i nabierania roztworu z 1 igłą (21G2), z 1 strzykawką jednorazowego użytku wykonaną z polipropylenu i polietylenu (10 ml).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

NeoRecormon wielodawkowy jest dostępny w fiolkach zawierających liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Liofilizat jest rozpuszczany w rozpuszczalniku zawartym w załączonej ampułce, przy użyciu załączonego sprzętu w sposób opisany w poniższej instrukcji. Podany może być tylko roztwór przejrzysty lub lekko opalizujący, bezbarwny i bez widocznych strątów. Do podawania leku nie należy używać sprzętu ze szkła – tylko z tworzyw sztucznych.

Forma wielodawkowa preparatu jest przeznaczona do sporządzania w jednej fiolce roztworu leku, który może być pobierany wielokrotnie w odpowiednich, pojedynczych dawkach dla wielu pacjentów, przez okres 1 miesiąca od przygotowania roztworu. Aby uniknąć skażenia zawartości fiolki, należy zawsze przestrzegać zasad aseptyki (tj. do pobrania każdej dawki używać jednorazowych igieł i strzykawek) oraz postępować ściśle z instrukcją zamieszczoną poniżej. Przed każdym pobraniem leku zdjąć z urządzenia kapturek ochronny i odkazić korek alkoholem w celu uniknięcia skażenia podczas wielokrotnego nakłuwania igłą.

<u>Przygotowanie roztworu preparatu NeoRecormon wielodawkowy</u>
(1) Wyjąć z opakowania fiolkę z suchym i schłodzonym liofilizatu. Zapisać datę rozpuszczenia i termin ważności na etykiecie (termin ważności upływa po 1 miesiącu od rozpuszczenia leku).
(2) Zdjąć z fiolki plastikową nakrętkę.
(3) Odkazić gumowy korek alkoholem.
(4) Wyjąć z opakowania specjalny przyrząd do rozpuszczania i pobierania leku (zapewniający jałowość powietrza wprowadzanego do wnętrza) i zdjąć osłonę z ostrza przyrządu.
(5) Nałożyć przyrząd na fiolkę i docisnąć go, aż elementy zatrzasku znajdą się na swoim miejscu.
(6) Założyć zieloną igłę na strzykawkę znajdującą się w opakowaniu i zdjąć osłonę z igły.
(7) Uchwycić ampułkę tak, aby niebieski punkt był skierowany ku górze. Wstrząsnąć ampułką, aby usunąć płyn z szyjki, odłamać szyjkę ampułki ruchem “od siebie”. Pobrać <u>całą zawartość ampułki</u> do strzykawki. Zdjąć kapturek ochronny z przyrządu i odkazić alkoholem gumowy korek.
(8) Wkłuć w korek przyrządu igłę na głębokość około 1 cm i powoli wstrzyknąć rozpuszczalnik do fiolki. Następnie odłączyć strzykawkę (z igłą) od przyrządu

(9) Poruszać delikatnie fiolką, aż do rozpuszczenia liofilizatu. Nie wolno wstrząsać. Sprawdzić, czy roztwór jest przejrzysty, bezbarwny i bez widocznych strątów. Nałożyć kapturek ochronny na przyrząd.
(10) Przed i po rozpuszczeniu preparatu NeoRecormon wielodawkowy fiolkę z lekiem należy przechowywać w temperaturze od +2°C do + 8°C (w lodówce).

Przygotowanie pojedynczego wstrzyknięcia
(1) Przed pobraniem leku zdjąć z urządzenia kapturek ochronny i odkazić korek alkoholem.
(2) Dołączyć igłę 26G do odpowiedniej strzykawki jednorazowego użytku (maksymalnie 1 ml).
(3) Zdjąć osłonę z igły i wprowadzić igłę przez gumowy korek urządzenia. Pobrać roztwór do strzykawki, usunąć powietrze ze strzykawki do fiolki i dokładnie odmierzyć potrzebną dawkę preparatu NeoRecormon. Odłączyć od przyrządu strzykawkę (z igłą).
(4) Zdjąć igłę ze strzykawki i dołączyć nową (typową igłę do wstrzykiwań).
(5) Zdjąć osłonę z igły i ostrożnie usunąć powietrze ze strzykawki trzymając ją pionowo i delikatnie wsuwając tłok, aż do pojawienia się płynu na końcu igły.

W celu wykonania wstrzyknięcia podskórnego oczyścić skórę w miejscu wstrzyknięcia wacikiem z alkoholem. Utworzyć fałd skóry, chwytając ją między kciuk i palec wskazujący. Uchwycić strzykawkę w pobliżu igły i wbić igłę w fałd skóry szybkim, energicznym ruchem. Wstrzyknąć roztwór preparatu NeoRecormon. Szybko usunąć igłę i ucisnąć miejsce wstrzyknięcia suchym, jałowym gazikiem.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/019

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lipca 1997
Data przedłużenia pozwolenia: 16 lipca 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon wielodawkowy 100 000 j.m. liofilizatu i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (20 000 j.m./ml)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 100 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 830 mikrogramom epoetyny beta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny).
Jedna ampułka zawiera 5 ml rozpuszczalnika (woda do wstrzykiwań z alkoholem benzylowym i chlorkiem benzalkoniowym jako konserwantami).
Jeden ml odtworzonego roztworu zawiera 20 000 j.m. epoetyny beta.

* wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO)

Substancje pomocnicze:
Fenyloalanina (do 5,0 mg w 1 fiolce)
Sód (mniej niż 1 mmol na dawkę)
Alkohol benzylowy (do 20 mg w wielodawkowej ampułce z rozpuszczalnikiem)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Liofilizat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Biały liofilizat i przezroczysty, bezbarwny rozpuszczalnik.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawowej niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek u dorosłych i dzieci .
- Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).
- Zwiększenie liczby autologicznych krwinek czerwonych u osób przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji.
  W tym wskazaniu należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość powikłań zakrzepowo-zatorowych. Leczenie wskazane jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina 10-13 g/dl [6,21 - 8,07 mmol/l], bez niedoboru żelaza), jeśli nie ma możliwości przechowania wystarczającej ilości krwi własnej, zaś przewidziany planowany zabieg chirurgiczny wymaga przetoczenia znacznej objętości krwi (4 lub więcej jednostek przetoczeniowych u kobiet i 5 lub więcej u mężczyzn).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem NeoRecormon powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w prowadzeniu chorych ze stanami wymienionymi we wskazaniach. Ponieważ opisywano pojedyncze przypadki reakcji rzekomoanafilaktycznych, zaleca się, aby pierwszą dawkę leku podać pod kontrolą lekarza.
Przygotowany roztwór może być wykorzystany do podania kilku pacjentom. Aby uniknąć ryzyka zakażenia, należy ściśle przestrzegać aseptycznej techniki pobierania leku i stosować strzykawki i igły

jednorazowego użytku. Należy przestrzegać, aby w tym samym czasie preparat NeoRecormon wielodawkowy (przygotowany roztwór) był pobierany tylko z jednej fiolki.
Przygotowany roztwór jest bezbarwny, przezroczysty do lekko opalizujacego.
Informacje dotyczące przygotowania roztworu do wstrzykiwań, patrz punkt 6.6.

Leczenie pacjentów dorosłych i dzieci z objawową niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek:
Objawy i następstwa niedokrwistości różnią się w zależności od wieku, płci, ogólnego nasilenia choroby. Z tego powodu niezbędna jest indywidualna ocena lekarska każdego pacjenta i przebiegu jego choroby. NeoRecormon powinien być podawany podskórnie lub dożylnie, tak aby zwiększyć stężenie hemoglobiny nie wiecej niż do 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów nie poddawanych hemodializie lepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć nakłuwania żył obwodowych. Wstrzyknięcie dożylne powinno trwać około 2 minut i można je wykonać np. u pacjentów hemodializowanych przez przetokę tętniczo-żylną pod koniec dializy.

Różnice pomiędzy pacjentami powodują, że w indywdualnych przypadkach mogą być pożądane indywidualne wartości docelowe hemoglobiny, poniżej lub powyżej wartości opisanych. Zróżnicowanie wartości hemoglobiny powinno być osiągane poprzez dobór dawki leku oraz z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości hemoglobiny pomiędzy 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Powinno się unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Wskazówki dotyczące odpowiedniego dobierania dawki leku gdy stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl są przedstawione poniżej.

Powinno się unikać wzrostu stężenia hemoglobiny wiekszego niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w czasie 4 tygodni. Jeśli taki przypadek się zdarzy, powinno się zmienić odpowiednio dawkę leku według poniższego opisu. Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciagu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny zwiększa się i osiaga wartość 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal zwieksza się, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki.

Pacjenci powinni być starannie obserwowani, tak żeby ustalić najmniejszą dawkę produktu Neorecormon, która zapewni prawidłową kontrolę objawów niedokrwistości.

U pacjentów z nadciśnieniem lub chorobami układu sercowo-naczyniowego, naczyń mózgowych lub obwodowych, tygodniowe zwiększenie stężenia hemoglobiny i docelową wartość hemoglobiny należy ustalać indywidualnie, biorąc pod uwagę stan kliniczny.

Leczenie preparatem NeoRecormon składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania wartości hematokrytu
- Podawanie podskórne:
- Dawka początkowa wynosi 20 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Dawkę można zwiększać, co 4 tygodnie o 20 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu, jeśli wzrost stężenia hemoglobiny jest niewystarczający (<0,25 g/dl na tydzień).
  Dawkę tygodniową można podzielić na dawki podawane codziennie.
- Podawanie dożylne:
  Dawka początkowa wynosi 40 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Po 4 tygodniach dawkę można zwiększyć do 80 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu, następnie w razie potrzeby dawkę można zwiększyć o 20 j.m./kg, trzy razy w tygodniu, w odstępach miesięcznych.

Nie wolno podawać dawki większej niż 720 j.m./kg masy ciała na tydzień, zarówno dożylnie jak i podskórnie.

2. Faza podtrzymywania wartości hematokrytu
W celu utrzymania wartości hemoglobiny pomiędzy 10 a 12 g/dl, początkowo dawkę redukuje się do połowy dawki stosowanej wcześniej. Następnie co 1 lub 2 tygodnie ustala się dawkę indywidualnie dla każdego pacjenta (dawka podtrzymująca).

W przypadku podawania podskórnego dawka tygodniowa może być podana w jednym wstrzyknięciu raz w tygodniu lub podzielona na trzy do siedmiu podań w tygodniu. U pacjentów, u których uzyskano stabilną wartość hematokrytu podczas podawania preparatu NeoRecormon jeden raz w tygodniu, możliwe jest podawanie w jednym wstrzyknięciu co dwa tygodnie. W takim przypadku może być konieczne zwiększenie dawki.

Wyniki badań klinicznych u dzieci wskazują, że dawka lecznicza preparatu NeoRecormon jest na ogół tym większa, im młodszy jest pacjent. Mimo to, u dzieci należy stosować zalecany wyżej schemat dawkowania, ponieważ nie można przewidzieć indywidualnej reakcji na lek.

Leczenie preparatem NeoRecormon jest leczeniem długotrwałym. Niemniej jednak można je przerwać, w razie konieczności, w każdej chwili. Dane dotyczące schematu dawkowania jeden raz w tygodniu oparte są na badaniach obejmujących okres 24 tygodni terapii.

Leczenie objawowej niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej:
Pacjentom z niedokrwistością (to znaczy stężenie hemoglobiny ≤10 g/dl (6,2 mmol/l)) przygotowany roztwór leku podaje się podskórnie. Objawy i następstwa niedokrwistości różnią się w zależności od wieku, płci, ogólnego nasilenia choroby. Z tego powodu niezbędna jest indywidualna ocena lekarska każdego pacjenta i przebiegu jego choroby.

Dawka tygodniowa może być podawana w postaci jednego wstrzyknięcia na tydzień lub w dawkach podzielonych, podawanych 3 do 7 razy w tygodniu.

Zalecana dawka początkowa wynosi 30 000 j.m. na tydzień (co odpowiada około 450 j.m./kg masy ciała na tydzień, w przeliczeniu na przeciętną masę ciała).

Z powodu różnic między pacjentami obserwuje się indywidualnie osiagane stężenia hemoglobiny dla danego pacjenta, poniżej lub powyżej pożądanej wartości. Ta różnorodność uzyskanych stężeń hemoglobiny powinna być korygowana dawką produktu, tak by docelowe stężenie hemoglobiny mieściło się w zakresie 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej znajduje się przewodnik dotyczący korygowania dawek w przypadku przekroczenia wartości stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l)

Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), dotychczasowe dawkowanie należy utrzymać. Jeśli stężenie hemoglobiny nie zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), należy rozważyć podwojenie tygodniowej dawki leku. Jeśli po 8 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny nie zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), uzyskanie odpowiedzi jest mało prawdopodobne i należy przerwać podawanie leku.
Leczenie należy kontynuować do 4 tygodni od zakończenia chemioterapii.

Dawka maksymalna nie powinna przekraczać 60 000 j.m. tygodniowo.

Po osiągnięciu u pacjenta celu terapeutycznego należy zmniejszyć dawkę o 25-50%, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na pożądanym poziomie. Następnie należy rozważyć odpowiednie zmiany dawek leku.

Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) dawkę należy zmniejszyć o około 25% do 50%. Leczenie produktem Neorecormon powinno być okresowo wstrzymane w przypadku, gdy stężenie hemoglobiny jest większe niż 13 g/dl (8,1 mmol/l). Leczenie powinno być wznowione z zastosowaniem dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki, w momencie obniżenia stężenia hemoglobiny do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l) lub mniejszej.

Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększyło się o więcej niż 2 g/dl (1,3 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę leku o 25 do 50%.

Pacjenci powinni być starannie obserwowani, tak żeby ustalić najmniejszą dawkę produktu Neorecormon, która zapewni prawidłową kontrolę objawów niedokrwistości.

Zastosowanie w celu zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych:
Roztwór preparatu podaje się dożylnie (przez około 2 minuty) lub podskórnie. NeoRecormon stosuje się dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Jeśli wartość hematokrytu pozwala na pobranie krwi (tj. Ht ≥ 33%), NeoRecormon należy podać pod koniec pobierania krwi.
Przez cały czas stosowania preparatu hematokryt nie powinien być większy niż 48%.

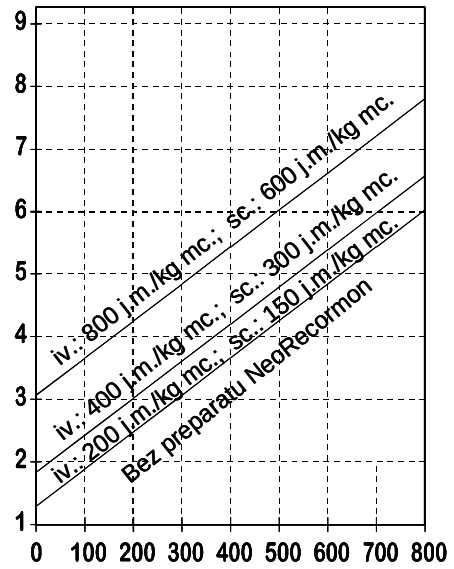
Zespół lekarzy prowadzących powinien ustalić dawkę leku indywidualnie u każdego pacjenta, ponieważ zależy ona od wymaganej ilości krwi do autotransfuzji i wewnętrznej rezerwy krwinek czerwonych:

1. Ilość krwi wymagana do autotransfuzji zależy od przewidywanej utraty krwi, sposobu ewentualnego konserwowania krwi oraz od stanu ogólnego pacjenta.
   Krew należy zebrać w ilości pozwalającej na uniknięcie przetaczania pacjentowi krwi homologicznej.
   Wymaganą ilość krwi autologicznej wyraża się w jednostkach; jedna jednostka na nomogramie odpowiada 180 ml krwinek czerwonych.
2. Możliwość pobrania krwi zależy przede wszystkim od objętości krwi pacjenta i początkowej wartości hematokrytu. Na podstawie obu wartości wylicza się wewnętrzną rezerwę krwinek czerwonych, według poniższego wzoru:

   Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych = objętość krwi [ml] x (hematokryt - 33) : 100
   kobiety: objętość krwi [ml] = 41 [ml/kg) x masa ciała [kg] + 1200 [ml]
   mężczyźni: objętość krwi [ml] = 44 [ml/kg] x masa ciała [kg] + 1600 [ml]
   (masa ciała ≥ 45 kg)

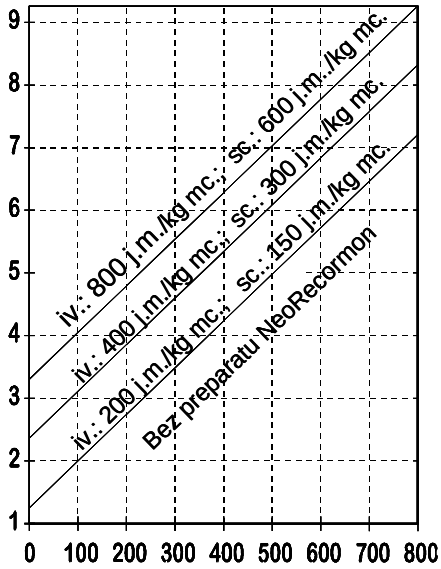
Na podstawie poniższych wykresów w zależności od ilości krwi wymaganej do autotransfuzji i od wewnętrznej rezerwy krwinek czerwonych u pacjenta można określić potrzebę stosowania oraz pojedynczą dawkę preparatu NeoRecormon.

Kobiety
Wymagana ilość krwi do autotransfuzji [jednostki]



Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych [ml]

Mężczyźni
Wymagana ilość krwi do autotransfuzji [jednostki]



Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych [ml]

Wyznaczoną w ten sposób pojedynczą dawkę należy podawać dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Maksymalna dawka podawana dożylnie nie może być większa niż 1600 j.m./kg masy ciała w ciągu tygodnia, a podawana podskórnie 1200 j.m./kg na tydzień.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

Podawanie preparatu NeoRecormon w celu "zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych" jest przeciwwskazane u pacjentów, którzy w miesiącu poprzedzającym leczenie przebyli zawał serca lub udar mózgu, u osób z niestabliną dławicą piersiową oraz u chorych o zwiększonym ryzyku wystąpienia zakrzepicy żył głębokich, np. z chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie.

NeoRecormon wielodawkowy zawiera jako środek konserwujący alkohol benzylowy i z tego powodu nie wolno go podawać noworodkom i dzieciom w wieku poniżej 3 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

NeoRecormon należy stosować ostrożnie w opornej na leczenie niedokrwistości z nadmiarem komórek blastycznych w fazie transformacji, w padaczce, przy podwyższonej liczbie płytek krwi, a także w przewlekłej niewydolności wątroby. Przed podaniem preparatu NeoRecormon należy wykluczyć niedobór kwasu foliowego i witaminy B_{12}, ponieważ niedobory te zmniejszają skuteczność leczenia.

Aby zapewnić skuteczną erytropoezę, u wszystkich pacjentów należy określić stężenie żelaza przed leczeniem i w jego trakcie. Może być niezbędne uzupełnianie żelaza, które należy prowadzić zgodnie z zaleceniami terapeutycznymi.

Poważne przeciążenie glinem z powodu leczenia niewydolności nerek może zmniejszać skuteczność preparatu NeoRecormon.

Wskazania do stosowania preparatu NeoRecormon należy określać indywidualnie u nie poddawanych dializie pacjentów ze stwardnieniem naczyń nerkowych, ponieważ nie można z całą pewnością wykluczyć nasilenia choroby nerek.

Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną, w tym również lekiem NeoRecormon, opisywano przypadki występowania wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej wywołanej obecnością przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie. Wykazano, że przeciwciała te reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami erytropetynowymi i u pacjentów, u których podejrzewana jest lub potwierdzona obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie nie należy zamieniać leku na NeoRecormon (patrz punkt 4.8).

W razie stwierdzenia paradoksalnego zmniejszenia stężenia hemoglobiny i ciężkiej niedokrwistości z małą liczbą retykulocytów należy natychmiast przerwać leczenie epoetyną oraz oznaczyć miano przeciwciał przeciwko erytropoetynie w surowicy pacjenta. U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, leczonych interferonem, rybawiryną i jednocześnie epoetyną obserwowano przypadki PRCA. Epoetyny nie są zarejestrowane do leczenia niedokrwistości w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* może wystąpić podwyższone ciśnienie tętnicze lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza w przypadkach szybkiego zwiększenia hematokrytu. Jeżeli podwyższonego ciśnienia tętniczego nie można skorygować farmakologicznie, zaleca się tymczasowe odstawienie preparatu NeoRecormon. Zwłaszcza na początku leczenia zaleca się regularne kontrole ciśnienia tętniczego, w tym pomiędzy dializami. Może wystąpić przełom nadciśnieniowy z objawami przypominającymi encefalopatię, wymagający bezzwłocznej pomocy lekarza i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe, przeszywające, bóle głowy o typie migrenowym, które mogą być objawem ostrzegawczym.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* podczas leczenia preparatem NeoRecormon, zwłaszcza podawanego drogą dożylną, może dojść do umiarkowanego (w zakresie normy), zależnego od dawki, zwiększenia liczby płytek krwi. Zwiększenie to przemija w miarę trwania leczenia. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi przez pierwsze 8 tygodni leczenia.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* nie należy utrzymywać wartości stężenia hemoglobiny większych od stężenia zalecanego w rozdziale 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu i ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie podawania czynników stymulujących erytropoezę (ESA) w celu osiągnięcia docelowych stężeń hemoglobiny większych niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).
Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści związanych ze stosowaniem epoetyn, jeśli uzyskano wzrost wzrost stężenia hemoglobiny konieczny do kontrolowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczeń krwi.

Wpływ na rozrost nowotworu
Epoetyny są czynnikami wzrostu, które przede wszystkim stymulują wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni komórek wielu różnych nowotworów. Tak, jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu, istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost nowotworów. W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych, epoetyny nie wykazywały zwiększenia przeżycia lub zmniejszenia ryzyka rozwoju nowotworu u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą nowotworom.
W kontrolowanych badaniach klinicznych, stosowanie produktu Neorecormon i innych czynników stymulujących erytropoezę (ESA) wykazano:
- skrócenie czasu do rozwoju nowotworu u pacjentów z zaawansowanym nowotworem głowy i szyi, poddanych radioterapii, u których uzyskano docelowo stężenie hemoglobiny wieksze od 14 g/dl (8,7 mmol/l).
- skrócenie całkowitego okresu przeżycia i zwiększenie śmiertelności związanej z progresją choroby w czasie 4 miesięcy u pacjentek rakiem piersi z przerzutami otrzymujących chemioterapię, u których osiągnięto stężenie hemoglobiny 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- zwiększenie ryzyka zgonów przy docelowym steżeniu hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z nowotworami złośliwymi, nie otrzymujących chemioterapii ani radioterapii.Czynniki stymulujące erytropoezę (ESA) nie są wskazane do stosowania w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie wskaźnika ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

Może wystąpić podwyższenie ciśnienia tętniczego, które można leczyć farmakologicznie. Zaleca się w związku z tym systematyczne kontrolowanie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia pacjentów z nowotworami.

U chorych na nowotwory należy kontrolować, w regularnych odstępach czasu, liczbę płytek krwi oraz stężenie hemoglobiny.

U pacjentów przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji możliwe jest zwiększenie liczby płytek krwi, zwykle w granicach normy. W związku z tym zaleca się u tych pacjentów kontrolowanie liczby płytek krwi co najmniej raz w tygodniu. Jeśli liczba płytek przekroczy 150×10^9/l lub, jeśli jest większa od wartości prawidłowych, NeoRecormon należy odstawić.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w związku ze zwiększeniem wartości hematokrytu w wyniku leczenia preparatem NeoRecormon, często niezbędne jest zwiększenie dawki heparyny

podczas hemodializy. Nieodpowiednia dawka heparyny może prowadzić do niedrożności systemu dializacyjnego.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek narażonych na zakrzep przetoki należy rozważyć wczesną kontrolę przetoki i profilaktykę zakrzepów, np. przez podawanie kwasu acetylosalicylowego.

Podczas stosowania preparatu NeoRecormon należy regularnie kontrolować stężenie potasu i fosforanów w surowicy. Doniesiono o zwiększeniu stężenia potasu u kilku pacjentów z mocznicą, otrzymujących NeoRecormon, jednak przyczyna nie została ustalona. Jeśli podczas leczenia stężenie potasu zwiększy się, należy rozważyć przerwanie podawania preparatu NeoRecormon do czasu uzyskania normalizacji jego stężenia w surowicy.

W przypadku stosowania preparatu NeoRecormon u pacjentów przygotowywanych do autotransfuzji, należy przestrzegać zasad ogólnie przyjętych w krwiodawstwie, w szczególności:
- pobranie krwi dopuszczalne jest tylko u pacjentów, u których hematokryt jest ≥ 33% (stężenie hemoglobiny ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l]);
- pobierając krew od pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg należy zachować szczególne środki ostrożności;
- jednorazowo nie należy pobierać więcej niż około 12% obliczonej objętości krwi pacjenta.

Leczenie preparatem NeoRecormon powinno być stosowane tylko u pacjentów, u których szczególnie ważne jest uniknięcie przetaczania krwi homologicznej; zawsze należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści podczas przetaczania krwi homologicznej.

Zastosowanie leku u zdrowych osób może prowadzić do nadmiernego zwiększenia wartości hematokrytu. Następstwem mogą być zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Preparat NeoRecormon zawiera do 5,0 mg fenyloalaniny/na fiolkę jako substancję pomocniczą. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z ciężkimi postaciami fenyloketonurii.

Sporządzony roztwór wielodawkowy preparatu NeoRecormon zawiera alkohol benzylowy, który może powodować zatrucia i reakcje rzekomoanafilaktyczne u noworodków i dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej dawce, co w zasadzie oznacza: wolny od jonów sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Dotychczasowe doświadczenia kliniczne nie wykazały interakcji preparatu NeoRecormon z innymi produktami leczniczymi.
W badaniach na zwierzętach wykazano, że epoetyna beta nie nasila toksycznego działania na szpik takich cytostatycznych produktów leczniczych, jak etopozyd, cisplatyna, cyklofosfamid i fluorouracyl.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania epoetyny beta w czasie ciąży.
Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz 5.3).
Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

NeoRecormon nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Na podstawie wyników badań klinicznych, obejmujących 1725 chorych, szacuje się, że u około 8% pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon wystąpią objawy niepożądane.

Pacjenci z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek
Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas stosowania preparatu NeoRecormon jest podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilenie się istniejącego wcześniej nadciśnienia, zwłaszcza w przypadku szybkiego narastania wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4). Może dojść do przełomu nadciśnieniowego z objawami podobnymi do encefalopatii (tj. bóle głowy, zaburzenia świadomości, zaburzenia czuciowo-ruchowe takie jak: zaburzenia mowy lub niestabilny chód, aż do drgawek kloniczno-tonicznych); zmiany takie mogą wystąpić także u pojedynczych chorych z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym (patrz punkt 4.4).

Mogą pojawić się zakrzepy przetoki, zwłaszcza u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub z powikłaniami w obrębie przetoki (np. zwężeniem, tętniakiem), patrz punkt 4.4. W większości przypadków obserwuje się zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy z równoczesnym zwiększeniem wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4). Dodatkowo, w pojedynczych przypadkach obserwowano przemijające zwiększenie stężenia potasu i fosforanów w surowicy (patrz punkt 4.4).

W pojedynczych przypadkach zgłaszano występowanie wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA), spowodowanej przez neutralizujące przeciwciała przeciw erytropoetynie, powstające w związku z leczeniem preparatem NeoRecormon. W przypadku rozpoznania tego powikłania konieczne jest odstawienie preparatu NeoRecormon, przy czym nie należy zastępować tego leku innym białkiem erytropoetycznym (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	**Działanie niepożądane leku**	**Częstość występowania**
Zaburzenia naczyń	Przełom nadciśnieniowy Nadciśnienie tętnicze	Niezbyt często (>0,1%, <1%) Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zakrzepica przetoki Nadpłytkopwość	Rzadko (>0,01%, <0,1%) Bardzo rzadko (<0,01%)

- Pacjenci z chorobą nowotworową

U pacjentów leczonych epoetyną beta często stwierdza się bóle głowy i nadciśnienie tętnicze, które można leczyć farmakologicznie (>1%, <10%) (patrz punkt 4.4).

U niektórych pacjentów obserwuje się zmniejszenie stężenia żelaza w surowicy (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych wykazano zwiększoną częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami złośliwymi leczonych preparatem NeoRecormon w porównaniu do nieleczonych pacjentów z grupy kontrolnej lub pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon częstość ta wynosi 7 % w porównaniu do 4 % u pacjentów z grupy kontrolnej; nie wiąże się to ze zwiększeniem śmiertelności z powodu powikłań zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie

określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	**Działanie niepożądane leku**	**Częstość występowania**
Zaburzenia naczyń	Nadciśnienie tętnicze	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Incydent zakrzepowo-zatorowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

- Pacjenci zakwalifikowani do autologicznego przetoczenia krwi

Donoszono, że u pacjentów zakwalifikowanych do autologicznego przetoczenia krwi występuje nieco zwiększona częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych. Jednak nie stwierdzono związku przyczynowo-skutkowego z leczeniem preparatem NeoRecormon.

W badaniach prowadzonych pod kontrolą placebo przemijający niedobór żelaza był częstszy u pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon niż u pacjentów z grup kontrolnych (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	**Działanie niepożądane leku**	**Częstość występowania**
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

- Wszystkie wskazania

Rzadko (≥ 1/10 000 do ≤ 1 000) mogą wystąpić związane z leczeniem epoetyną beta reakcje skórne, takie jak wysypka, świąd, pokrzywka lub odczyn w miejscu wstrzyknięcia. W bardzo rzadkich przypadkach (≤ 1/10 000) opisywano reakcje rzekomoanafilaktyczne związane z leczeniem epoetyną beta. W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano jednak zwiększenia częstości występowania reakcji nadwrażliwości.
W bardzo rzadkich przypadkach (≤ 1/10 000), szczególnie na początku leczenia, obserwowano związane z leczeniem epoetyną beta objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze, bóle głowy, bóle kończyn, złe samopoczucie i (lub) bóle kości. Objawy te mają zazwyczaj niewielkie lub umiarkowane nasilenie i ustępują po kilku godzinach lub kilku dniach.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny preparatu NeoRecormon jest bardzo szeroki. Nie obserwowano objawów zatrucia nawet, gdy stężenia leku w surowicy były bardzo duże.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości; kod ATC: B03XA

Epoetyna beta ma identyczny skład aminokwasowy i węglowodanowy jak erytropoetyna izolowana z moczu chorych na niedokrwistość.
Erytropoetyna jest glikoproteiną pobudzającą tworzenie się erytrocytów z komórek prekursorowych. Jest czynnikiem pobudzającym mitozę i hormonem odpowiedzialnym za różnicowanie się komórek.

Skuteczność biologiczną epoetyny beta po podaniu dożylnym i podskórnym wykazano w wielu modelach zwierzęcych *in vivo* (na szczurach zdrowych i z mocznicą, myszach z policytemią oraz psach). Po podaniu epoetyny beta zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów, a także zwiększa się wbudowywanie żelaza ^{59}Fe.

In vitro, po inkubacji z epoetyną beta, wykazano zwiększenie wbudowywania ^{3}H-tymidyny do erytroidalnych komórek jądrzastych śledziony (w hodowli komórek śledziony mysiej).
W badaniach na hodowlach komórek szpiku ludzkiego wykazano, że epoetyna beta swoiście pobudza erytropoezę i nie wywiera wpływu na powstawanie krwinek białych. Nie wykazano, aby epoetyna beta działała cytotoksycznie na komórki szpiku kostnego lub na komórki skóry człowieka.

Jednorazowa dawka epoetyny beta nie powodowała zmian w zachowaniu, ani aktywności ruchowej myszy i nie wpływała na czynność układu krążenia i układu oddechowego psów.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu różnych komórek nowotworowych.

Przeżywalność i progresję guzów oceniano w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów; cztery z tych badań były podwójnie zaślepione i kontrolowane placebo, a jedno było badaniem otwartym. Do dwóch badań rekrutowano pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12–14 g/dl. W badaniu otwartym nie zaobserwowano różnic w przeżywalności ogólnej pomiędzy pacjentami leczonymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką i pacjentami z grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych za pomocą placebo współczynniki ryzyka względnego dla przeżywalności ogólnej wynosiły od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost umieralności wśród pacjentów, u których występowała niedokrwistość związaną z chorobą nowotworową i, otrzymujących rekombinowaną erytropoetynę ludzką, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Ogólne wyniki tych badań dotyczące przeżywalności nie dawały się w sposób zadowalający wyjaśnić różnicami w częstości występowania zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami otrzymującymi rekombinowaną erytropoetynę ludzką i pacjentami z grup kontrolnych.

Metaanaliza oparta na danych jednostkowych, zawierajaca dane ze wszystkich 12 kontrolowanych badań klinicznych z udziałem pacjentów onkologicznych z niedokrwistością leczonych produktem Neorecormon (n=2301) wykazała ogólny czynnik ryzyka określajacego czas przeżycia 1,13 z korzyścią dla grupy kontrolnej (95%, CI 0,87;1,46). W grupie pacjentów z hemoglobiną na poziomie ≤ 10 g/l (n=899), czynnik ryzyka określajacego czas przeżycia wyniósł 0,98 (95%, CI 0,68 do1,40). Relatywnie zwiększone ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych było obserwowane w całym zakresie populacji w badaniach (RR 1,62; 95%, CI 1,13; 2,31).

Przeprowadzono analizę w grupie pacjentów liczącej ponad 13 900 chorych z nowotworem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemio- i radioterapią oraz nieleczonych), uczesniczących w 53 kontrolowanych badaniach z użyciem kilku epoetyn. Metaanaliza dotycząca całkowitego przeżycia pacjentów wykazała, że współczynnik ryzyka wynosi 1,06 na korzyść grupy kontrolnej (95%CI: 1,00; 1,12; 53 badania w grupie 13 933 pacjentów). W grupie pacjentów z nowotworem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka wynosił 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 badań w grupie 10 441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie zwiększone ryzyko względne zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną (patrz punkt 4.4).

Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną bardzo rzadko obserwowano pojawienie się przeciwciał neutralizujących erytropoetynę z lub bez towarzyszącej wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyczne przeprowadzone u zdrowych ochotników oraz pacjentów z mocznicą wykazały, że okres półtrwania podanej dożylnie epoetyny beta wynosi 4 do 12 godzin, zaś jej objętość dystrybucji równa jest 1 do 2 krotnej objętości osocza. Analogiczne wyniki uzyskano w doświadczeniach na szczurach z mocznicą i zdrowych.

Po podskórnym podaniu epoetyny beta pacjentom z mocznicą, przedłużone wchłanianie prowadzi do powstania plateau stężenia w surowicy, a maksymalne stężenie osiągane jest średnio po 12 - 28 godzinach. Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu podskórnym jest dłuższy niż po podaniu dożylnym i wynosi średnio 13 - 28 godzin.

Biodostępność epoetyny beta podanej podskórnie wynosi 23 - 42% w porównaniu do podania dożylnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.
W badaniach działania rakotwórczego homologicznej erytropoetyny u myszy nie zaobserwowano żadnych zjawisk wskazujących na możliwość proliferacji lub rozrostu nowotworowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Liofilizat:
Mocznik,
Sodu chlorek,
Polisorbat 20,
Sodu diwodorofosforan,
Disodu wodorofosforan
Wapnia chlorek,
Glicyna,
L-leucyna,
L-izoleucyna,
L-treonina,
L-kwas glutaminowy,
L-fenyloalanina
Rozpuszczalnik:
Alkohol benzylowy,
Chlorek benzalkoniowy,
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać tego preparatu z innymi produktami leczniczymi, poza wymienionymi w punkcie 6.6 (zawartość dołączonej do opakowania ampułki z rozpuszczalnikiem).

6.3 Okres trwałości

3 lata

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność odtworzonego roztworu przez jeden miesiąc w temperaturze 2°C - 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po otwarciu odtworzony roztwór

może być przechowywany przez maksymalnie jeden miesiąc w temperaturze 2°C - 8°C. Za inne niż ww. czas i warunki przechowywania odpowiedzialna jest osoba stosujaca lek.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2˚C – 8˚C).

Przechowywać fiolkę w tekturowym opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

W celu ambulatoryjnego podawania leku pacjent może jednorazowo wyjąć preparat (w postaci nierozpuszczonego liofilizatu) z lodówki i przechowywać go w temperaturze pokojowej (do 25°C) nie dłużej niż 5 dni.
Natomiast przygotowany roztwór preparatu można wyjąć z lodówki jedynie na czas potrzebny do przygotowania wstrzyknięcia.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania przygotowanego roztworu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Liofilizat (100 000 j.m.) do sporządzenia rozworu do wstrzykiwań w fiolce (ze szkła typ I) i korkiem (z gumy teflonizowanej) oraz 5 ml rozpuszczalnika w ampułce (ze szkła typ I), z jednym przyrządem do przygotowania i nabierania roztworu z 1 igłą (21G2), z 1 strzykawką jednorazowego użytku wykonaną z polipropylenu i polietylenu (5 ml).

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

NeoRecormon wielodawkowy jest dostępny w fiolkach zawierających liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Liofilizat jest rozpuszczany w rozpuszczalniku zawartym w załączonej ampułce, przy użyciu załączonego sprzętu w sposób opisany w poniższej instrukcji. Podany może być tylko roztwór przejrzysty lub lekko opalizujący, bezbarwny i bez widocznych strątów. Do podawania leku nie należy używać sprzętu ze szkła – tylko z tworzyw sztucznych.

Forma wielodawkowa preparatu jest przeznaczona do sporządzania w jednej fiolce roztworu leku, który może być pobierany wielokrotnie w odpowiednich, pojedynczych dawkach dla wielu pacjentów, przez okres 1 miesiąca od przygotowania roztworu. Aby uniknąć skażenia zawartości fiolki, należy zawsze przestrzegać zasad aseptyki (tj. do pobrania każdej dawki używać jednorazowych igieł i strzykawek) oraz postępować ściśle z instrukcją zamieszczoną poniżej. Przed każdym pobraniem leku zdjąć z urządzenia kapturek ochronny i odkazić korek alkoholem w celu uniknięcia skażenia podczas wielokrotnego nakłuwania igłą.

Przygotowanie roztworu preparatu NeoRecormon wielodawkowy
(1) Wyjąć z opakowania fiolkę z suchym i schłodzonym liofilizatem. Zapisać datę rozpuszczenia i termin ważności na etykiecie (termin ważności upływa po 1 miesiącu od rozpuszczenia leku).
(2) Zdjąć z fiolki plastikową nakrętkę.
(3) Odkazić gumowy korek alkoholem.
(4) Wyjąć z opakowania specjalny przyrząd do rozpuszczania i pobierania leku (zapewniający jałowość powietrza wprowadzanego do wnętrza) i zdjąć osłonę z ostrza przyrządu.
(5) Nałożyć przyrząd na fiolkę i docisnąć go, aż elementy zatrzasku znajdą się na swoim miejscu.
(6) Założyć zieloną igłę na strzykawkę znajdującą się w opakowaniu i zdjąć osłonę z igły.
(7) Uchwycić ampułkę tak, aby niebieski punkt był skierowany ku górze. Wstrząsnąć ampułką, aby usunąć płyn z szyjki, odłamać szyjkę ampułki ruchem “od siebie”. Pobrać całą zawartość ampułki do strzykawki. Zdjąć kapturek ochronny z przyrządu i odkazić alkoholem gumowy korek.
(8) Wkłuć w korek przyrządu igłę na głębokość około 1 cm i powoli wstrzyknąć rozpuszczalnik do fiolki. Następnie odłączyć strzykawkę (z igłą) od przyrządu

(9) Poruszać delikatnie fiolką, aż do rozpuszczenia liofilizatu. Nie wolno wstrząsać. Sprawdzić, czy roztwór jest przejrzysty, bezbarwny i bez widocznych strątów. Nałożyć kapturek ochronny na przyrząd.
(10) Przed i po rozpuszczeniu preparatu NeoRecormon wielodawkowy fiolkę z lekiem należy przechowywać w temperaturze od +2°C do + 8°C (w lodówce).

Przygotowanie pojedynczego wstrzyknięcia
(1) Przed pobraniem leku zdjąć z urządzenia kapturek ochronny i odkazić korek alkoholem.
(2) Dołączyć igłę 26G do odpowiedniej strzykawki jednorazowego użytku (maksymalnie 1 ml).
(3) Zdjąć osłonę z igły i wprowadzić igłę przez gumowy korek urządzenia. Pobrać roztwór do strzykawki, usunąć powietrze ze strzykawki do fiolki i dokładnie odmierzyć potrzebną dawkę preparatu NeoRecormon. Odłączyć od przyrządu strzykawkę (z igłą).
(4) Zdjąć igłę ze strzykawki i dołączyć nową (typową igłę do wstrzykiwań).
(5) Zdjąć osłonę z igły i ostrożnie usunąć powietrze ze strzykawki trzymając ją pionowo i delikatnie wsuwając tłok, aż do pojawienia się płynu na końcu igły.

W celu wykonania wstrzyknięcia podskórnego oczyścić skórę w miejscu wstrzyknięcia wacikiem z alkoholem. Utworzyć fałd skóry, chwytając ją między kciuk i palec wskazujący. Uchwycić strzykawkę w pobliżu igły i wbić igłę w fałd skóry szybkim, energicznym ruchem. Wstrzyknąć roztwór preparatu NeoRecormon. Szybko usunąć igłę i ucisnąć miejsce wstrzyknięcia suchym, jałowym gazikiem.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/020

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lipca 1997
Data przedłużenia pozwolenia: 16 lipca 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 10 000 j.m. liofilizat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wkładzie (10 000 j.m./ml)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden wkład zawiera 10 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 83 µg epoetyny beta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny) oraz 1 ml rozpuszczalnika (woda do wstrzykiwań z alkoholem benzylowym i chlorkiem benzalkoniowym jako konserwantami).
Jeden ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 10 000 j.m. epoetyny beta.

* wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO)

Substancje pomocnicze:
Fenyloalanina (do 0,5 mg w 1 wkładzie)
Sód (mniej niż 1 mmol w 1 wkładzie)
Alkohol benzylowy (do 4 mg w 1 wkładzie)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Liofilizat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Biały liofilizat i przezroczysty, bezbarwny rozpuszczalnik.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawowej niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek u dorosłych i dzieci .
- Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).
- Zwiększenie liczby autologicznych krwinek czerwonych u osób przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji.
  W tym wskazaniu należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość powikłań zakrzepowo-zatorowych. Leczenie wskazane jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina 10-13 g/dl [6,21-8,07 mmol/l], bez niedoboru żelaza), jeśli nie ma możliwości przechowania wystarczającej ilości krwi własnej, zaś przewidziany planowany zabieg chirurgiczny wymaga przetoczenia znacznej objętości krwi (4 lub więcej jednostek przetoczeniowych u kobiet i 5 lub więcej u mężczyzn).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem NeoRecormon powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w prowadzeniu chorych ze stanami wymienionymi we wskazaniach. Ponieważ opisywano pojedyncze przypadki reakcji rzekomoanafilaktycznych, zaleca się, aby pierwszą dawkę leku podać pod kontrolą lekarza.
Przygotowany roztwór jest bezbarwny, przezroczysty do lekko opalizujacego.
Informacje dotyczące przygotowania roztworu do wstrzykiwań, patrz punkt 6.6.

Przygotowany roztwór leku należy podawać podskórnie.

Leczenie pacjentów dorosłych i dzieci z objawową niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek:
Objawy i następstwa niedokrwistości różnią się w zależności od wieku, płci, ogólnego nasilenia choroby. Z tego powodu niezbędna jest indywidualna ocena lekarska każdego pacjenta i przebiegu jego choroby. NeoRecormon powinien być podawany podskórnie, tak aby zwiększyć stężenie hemoglobiny nie wiecej niż do 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Różnice pomiędzy pacjentami powodują, że w indywdualnych przypadkach mogą być pożądane indywidualne wartości docelowe hemoglobiny, poniżej lub powyżej wartości opisanych. Zróżnicowanie wartości hemoglobiny powinno być osiągane poprzez dobór dawki leku oraz z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości hemoglobiny pomiędzy 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Powinno się unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Wskazówki dotyczące odpowiedniego dobierania dawki leku gdy stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl są przedstawione poniżej.

Powinno się unikać wzrostu stężenia hemoglobiny wiekszego niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w czasie 4 tygodni. Jeśli taki przypadek się zdarzy, powinno się zmienić odpowiednio dawkę leku według poniższego opisu.

Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciagu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny zwiększa się i osiaga wartość 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal zwieksza się, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki.

Pacjenci powinni być starannie obserwowani, tak żeby ustalić najmniejszą dawkę produktu Neorecormon, która zapewni prawidłową kontrolę objawów niedokrwistości.

U pacjentów z nadciśnieniem lub chorobami układu sercowo-naczyniowego, naczyń mózgowych lub obwodowych, tygodniowe zwiększenie stężenia hemoglobiny i docelową wartość hemoglobiny należy ustalać indywidualnie, biorąc pod uwagę stan kliniczny.

Leczenie preparatem NeoRecormon składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania wartości hematokrytu
Dawka początkowa wynosi 20 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Dawkę można zwiększać, co 4 tygodnie o 20 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu, jeśli wzrost stężenia hemoglobiny jest niewystarczający (<0,25 g/dl na tydzień).
Dawkę tygodniową można podzielić na dawki podawane codziennie.
Nie wolno podawać dawki większej niż 720 j.m./kg masy ciała na tydzień.

2. Faza podtrzymywania wartości hematokrytu
W celu utrzymania wartości hemoglobiny między 10 a 12 g/dl początkowo dawkę redukuje się do połowy dawki stosowanej wcześniej. Następnie co 1 lub 2 tygodnie ustala się dawkę indywidualnie dla każdego pacjenta (dawka podtrzymująca).
W przypadku podawania podskórnego dawkę tygodniową można podać w jednym wstrzyknięciu raz w tygodniu lub podzielić na 3 do 7 podań w tygodniu. U pacjentów, u których uzyskano stabilną wartość hematokrytu podczas podawania preparatu NeoRecormon jeden raz w tygodniu, możliwe jest podawanie w jednym wstrzyknięciu co dwa tygodnie. W takim przypadku może być konieczne zwiększenie dawki.

Wyniki badań klinicznych u dzieci wskazują, że dawka lecznicza preparatu NeoRecormon jest na ogół tym większa, im młodszy jest pacjent. Mimo to, u dzieci należy stosować zalecany wyżej schemat dawkowania, ponieważ nie można przewidzieć indywidualnej reakcji na lek.

Leczenie preparatem NeoRecormon jest leczeniem długotrwałym. Niemniej jednak można je przerwać, w razie konieczności, w każdej chwili. Dane dotyczące schematu dawkowania jeden raz w tygodniu oparte są na badaniach obejmujących okres 24 tygodni terapii.

Leczenie objawowej niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej:
Pacjentom z niedokrwistością (to znaczy stężenie hemoglobiny ≤10 g/dl (6,2 mmol/l)) przygotowany roztwór leku podaje się podskórnie. Objawy i następstwa niedokrwistości różnią się w zależności od wieku, płci, ogólnego nasilenia choroby. Z tego powodu niezbędna jest indywidualna ocena lekarska każdego pacjenta i przebiegu jego choroby.

Dawka tygodniowa może być podawana w postaci jednego wstrzyknięcia na tydzień lub w dawkach podzielonych, podawanych 3 do 7 razy w tygodniu.

Zalecana dawka początkowa wynosi 30 000 j.m. na tydzień (co odpowiada około 450 j.m./kg masy ciała na tydzień, w przeliczeniu na przeciętną masę ciała).

Z powodu różnic między pacjentami obserwuje się indywidualnie osiagane stężenia hemoglobiny dla danego pacjenta, poniżej lub powyżej pożądanej wartości. Ta różnorodność uzyskanych stężeń hemoglobiny powinna być korygowana dawką produktu, tak by docelowe stężenie hemoglobiny mieściło się w zakresie 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej znajduje się przewodnik dotyczący korygowania dawek w przypadku przekroczenia wartości stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l)

Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), dotychczasowe dawkowanie należy utrzymać. Jeśli stężenie hemoglobiny nie zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), należy rozważyć podwojenie tygodniowej dawki leku. Jeśli po 8 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny nie zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), uzyskanie odpowiedzi jest mało prawdopodobne i należy przerwać podawanie leku.
Leczenie należy kontynuować do 4 tygodni od zakończenia chemioterapii.

Dawka maksymalna nie powinna przekraczać 60 000 j.m. tygodniowo.

Po osiągnięciu u pacjenta celu terapeutycznego należy zmniejszyć dawkę o 25-50%, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na pożądanym poziomie. Następnie należy rozważyć odpowiednie zmiany dawek leku.

Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) dawkę należy zmniejszyć o około 25% do 50%. Leczenie produktem Neorecormon powinno być okresowo wstrzymane w przypadku, gdy stężenie hemoglobiny jest większe niż 13 g/dl (8,1 mmol/l). Leczenie powinno być wznowione z zastosowaniem dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki, w momencie obniżenia stężenia hemoglobiny do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l) lub mniejszej.

Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększyło się o więcej niż 2 g/dl (1,3 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę leku o 25 do 50%.

Pacjenci powinni być starannie obserwowani, tak żeby ustalić najmniejszą dawkę produktu Neorecormon, która zapewni prawidłową kontrolę objawów niedokrwistości

Zastosowanie w celu zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych:
NeoRecormon stosuje się dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Jeśli wartość hematokrytu pozwala na pobranie krwi (tj. Ht ≥ 33%), NeoRecormon należy podać pod koniec pobierania krwi.
Przez cały czas stosowania preparatu hematokryt nie powinien przekraczać 48%.

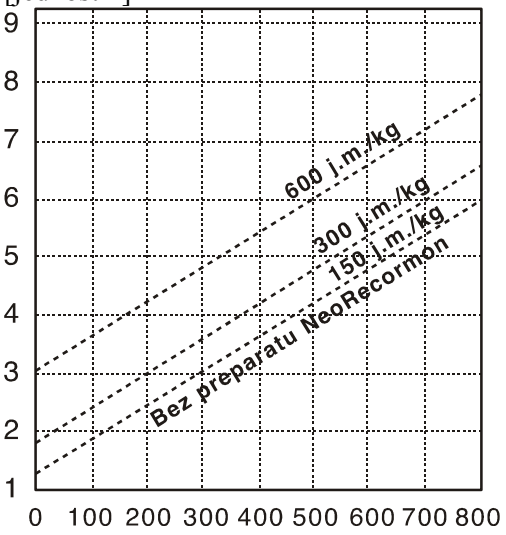
Zespół lekarzy prowadzących powinien ustalić dawkę leku indywidualnie u każdego pacjenta, ponieważ zależy ona od wymaganej ilości krwi do autotransfuzji i wewnętrznej rezerwy krwinek czerwonych:

1. Ilość krwi wymagana do autotransfuzji zależy od przewidywanej utraty krwi, sposobu ewentualnego konserwowania krwi oraz od stanu ogólnego pacjenta.
   Krew należy zebrać w ilości pozwalającej na uniknięcie przetaczania pacjentowi krwi homologicznej.
   Wymaganą ilość krwi autologicznej wyraża się w jednostkach; jedna jednostka na nomogramie odpowiada 180 ml krwinek czerwonych.
2. Możliwość pobrania krwi zależy przede wszystkim od objętości krwi pacjenta i początkowej wartości hematokrytu. Na podstawie obu wartości wylicza się wewnętrzną rezerwę krwinek czerwonych, według poniższego wzoru:

   Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych = objętość krwi [ml] x (hematokryt - 33): 100
   kobiety: objętość krwi [ml] = 41 [ml/kg) x masa ciała [kg] + 1200 [ml]
   mężczyźni: objętość krwi [ml] = 44 [ml/kg] x masa ciała [kg] + 1600 [ml]
   (masa ciała ≥ 45 kg)

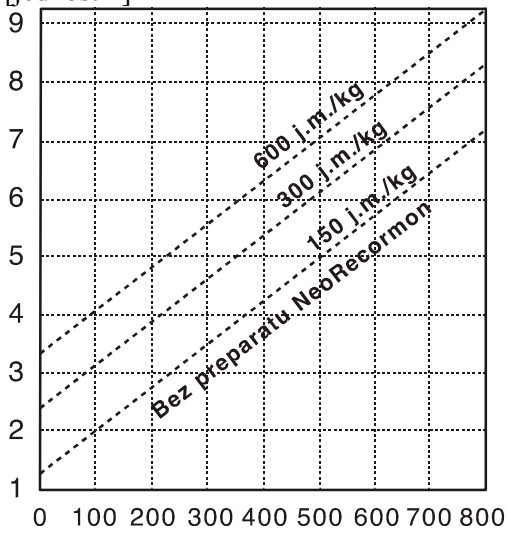
Na podstawie poniższych wykresów w zależności od ilości krwi wymaganej do autotransfuzji i od wewnętrznej rezerwy krwinek czerwonych u pacjenta można określić potrzebę stosowania oraz pojedynczą dawkę preparatu NeoRecormon.

Kobiety
Wymagana ilość krwi do autotransfuzji [jednostki]



Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych [ml]

Mężczyźni
Wymagana ilość krwi do autotransfuzji [jednostki]



Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych [ml]

Wyznaczoną w ten sposób pojedynczą dawkę należy podawać dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Maksymalna dawka nie może przekraczać 1200 j.m./kg masy ciała na tydzień.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

Podawanie preparatu NeoRecormon w celu "zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych" jest przeciwwskazane u pacjentów, którzy w miesiącu poprzedzającym leczenie przebyli zawał serca lub udar mózgu, u osób z niestabliną dławicą piersiową oraz u chorych o zwiększonym ryzyku wystąpienia zakrzepicy żył głębokich, np. z chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie.

NeoRecormon we wkładzie zawiera jako środek konserwujący alkohol benzylowy i z tego powodu nie wolno go podawać noworodkom i dzieciom w wieku poniżej 3 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

NeoRecormon należy stosować ostrożnie w opornej na leczenie niedokrwistości z nadmiarem komórek blastycznych w fazie transformacji, w padaczce, przy podwyższonej liczbie płytek krwi, a także w przewlekłej niewydolności wątroby. Przed podaniem preparatu NeoRecormon należy wykluczyć niedobór kwasu foliowego i witaminy B_{12}, ponieważ niedobory te zmniejszają skuteczność leczenia.

Aby zapewnić skuteczną erytropoezę, u wszystkich pacjentów należy określić stężenie żelaza przed leczeniem i w jego trakcie. Może być niezbędne uzupełnianie żelaza, które należy prowadzić zgodnie z zaleceniami terapeutycznymi.

Poważne przeciążenie glinem z powodu leczenia niewydolności nerek może zmniejszać skuteczność preparatu NeoRecormon.

Wskazania do stosowania preparatu NeoRecormon należy określać indywidualnie u nie poddawanych dializie pacjentów ze stwardnieniem naczyń nerkowych, ponieważ nie można z całą pewnością wykluczyć nasilenia choroby nerek.

Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną, w tym również lekiem NeoRecormon, opisywano przypadki występowania wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej wywołanej obecnością przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie. Wykazano, że przeciwciała te reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami erytropetynowymi i u pacjentów, u których podejrzewana jest lub potwierdzona obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie nie należy zamieniać leku na NeoRecormon (patrz punkt 4.8).

W razie stwierdzenia paradoksalnego zmniejszenia stężenia hemoglobiny i ciężkiej niedokrwistości z małą liczbą retykulocytów należy natychmiast przerwać leczenie epoetyną oraz oznaczyć miano przeciwciał przeciwko erytropoetynie w surowicy pacjenta. U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, leczonych interferonem, rybawiryną i jednocześnie epoetyną obserwowano przypadki PRCA. Epoetyny nie są zarejestrowane do leczenia niedokrwistości w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* może wystąpić podwyższone ciśnienie tętnicze lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza w przypadkach szybkiego zwiększenia hematokrytu. Jeżeli podwyższonego ciśnienia tętniczego nie można skorygować farmakologicznie, zaleca się tymczasowe odstawienie preparatu NeoRecormon. Zwłaszcza na początku leczenia zaleca się regularne kontrole ciśnienia tętniczego, w tym pomiędzy dializami. Może wystąpić przełom nadciśnieniowy z objawami przypominającymi encefalopatię, wymagający bezzwłocznej pomocy lekarza i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe, przeszywające, bóle głowy o typie migrenowym, które mogą być objawem ostrzegawczym.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* podczas leczenia preparatem NeoRecormon, zwłaszcza podawanego drogą dożylną, może dojść do umiarkowanego (w zakresie normy), zależnego od dawki, zwiększenia liczby płytek krwi. Zwiększenie to przemija w miarę trwania leczenia. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi przez pierwsze 8 tygodni leczenia.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* nie należy utrzymywać wartości stężenia hemoglobiny większych od stężenia zalecanego w rozdziale 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu i ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie podawania czynników stymulujących erytropoezę (ESA) w celu osiągnięcia docelowych stężeń hemoglobiny większych niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści związanych ze stosowaniem epoetyn, jeśli uzyskano wzrost wzrost stężenia hemoglobiny konieczny do kontrolowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczeń krwi.

Wpływ na rozrost nowotworu
Epoetyny są czynnikami wzrostu, które przede wszystkim stymulują wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni komórek wielu różnych nowotworów. Tak, jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu, istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost nowotworów. W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych, epoetyny nie wykazywały zwiększenia przeżycia lub zmniejszenia ryzyka rozwoju nowotworu u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą nowotworom.
W kontrolowanych badaniach klinicznych, stosowanie produktu Neorecormon i innych czynników stymulujących erytropoezę (ESA) wykazano:

- skrócenie czasu do rozwoju nowotworu u pacjentów z zaawansowanym nowotworem głowy i szyi, poddanych radioterapii, u których uzyskano docelowo stężenie hemoglobiny wieksze od 14 g/dl (8,7 mmol/l).
- skrócenie całkowitego okresu przeżycia i zwiększenie śmiertelności związanej z progresją choroby w czasie 4 miesięcy u pacjentek rakiem piersi z przerzutami otrzymujących chemioterapię, u których osiągnięto stężenie hemoglobiny 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- zwiększenie ryzyka zgonów przy docelowym steżeniu hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z nowotworami złośliwymi, nie otrzymujących chemioterapii ani radioterapii.
- Czynniki stymulujące erytropoezę (ESA) nie są wskazane do stosowania w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie wskaźnika ryzyka i korzyści indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

Może wystąpić podwyższenie ciśnienia tętniczego, które można leczyć farmakologicznie. Zaleca się w związku z tym systematyczne kontrolowanie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia pacjentów z nowotworami.

U chorych na nowotwory należy kontrolować, w regularnych odstępach czasu, liczbę płytek krwi oraz stężenie hemoglobiny.

U pacjentów przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji możliwe jest zwiększenie liczby płytek krwi, zwykle w granicach normy. W związku z tym zaleca się u tych pacjentów kontrolowanie liczby płytek krwi co najmniej raz w tygodniu. Jeśli liczba płytek przekroczy 150×10^9/l lub, jeśli jest większa od wartości prawidłowych, NeoRecormon należy odstawić.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w związku ze zwiększeniem wartości hematokrytu w wyniku leczenia preparatem NeoRecormon, często niezbędne jest zwiększenie dawki heparyny podczas hemodializy. Nieodpowiednia dawka heparyny może prowadzić do niedrożności systemu dializacyjnego.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek narażonych na zakrzep przetoki należy rozważyć wczesną kontrolę przetoki i profilaktykę zakrzepów, np. przez podawanie kwasu acetylosalicylowego.

Podczas stosowania preparatu NeoRecormon należy regularnie kontrolować stężenie potasu i fosforanów w surowicy. Doniesiono o zwiększeniu stężenia potasu u kilku pacjentów z mocznicą, otrzymujących NeoRecormon, jednak przyczyna nie została ustalona. Jeśli podczas leczenia stężenie potasu zwiększy się, należy rozważyć przerwanie podawania preparatu NeoRecormon do czasu uzyskania normalizacji jego stężenia w surowicy.

W przypadku stosowania preparatu NeoRecormon u pacjentów przygotowywanych do autotransfuzji, należy przestrzegać zasad ogólnie przyjętych w krwiodawstwie, w szczególności:
- pobranie krwi dopuszczalne jest tylko u pacjentów, u których hematokryt jest ≥ 33% (stężenie hemoglobiny ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l]);
- pobierając krew od pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg należy zachować szczególne środki ostrożności;
- jednorazowo nie należy pobierać więcej niż około 12% obliczonej objętości krwi pacjenta. Leczenie preparatem NeoRecormon powinno być stosowane tylko u pacjentów, u których szczególnie ważne jest uniknięcie przetaczania krwi homologicznej; zawsze należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści podczas przetaczania krwi homologicznej.

Zastosowanie leku u zdrowych osób może prowadzić do nadmiernego zwiększenia wartości hematokrytu. Następstwem mogą być zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

NeoRecormon zawiera do 0,5 mg fenyloalaniny/na fiolkę jako substancję pomocniczą. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z ciężkimi postaciami fenyloketonurii.

NeoRecormon we wkładzie zawiera do 4 mg alkoholu benzylowego, który może powodować zatrucia i reakcje rzekomoanafilaktyczne u noworodków i dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdym wkładzie, co w zasadzie oznacza: wolny od jonów sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Dotychczasowe doświadczenia kliniczne nie wykazały interakcji preparatu NeoRecormon z innymi produktami leczniczymi.
W badaniach na zwierzętach wykazano, że epoetyna beta nie nasila toksycznego działania na szpik takich cytostatycznych produktów leczniczych, jak etopozyd, cisplatyna, cyklofosfamid i fluorouracyl.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania epoetyny beta w czasie ciąży.
Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz 5.3).
Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

NeoRecormon nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Na podstawie wyników badań klinicznych, obejmujących 1725 chorych, szacuje się, że u około 8% pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon wystąpią objawy niepożądane.

- <u>Pacjenci z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek</u>

Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas stosowania preparatu NeoRecormon jest podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilenie się istniejącego wcześniej nadciśnienia, zwłaszcza w przypadku szybkiego narastania wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4). Może dojść do przełomu nadciśnieniowego z objawami podobnymi do encefalopatii (tj. bóle głowy, zaburzenia świadomości, zaburzenia czuciowo-ruchowe takie jak: zaburzenia mowy lub niestabilny chód, aż do

drgawek kloniczno-tonicznych); zmiany takie mogą wystąpić także u pojedynczych chorych z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym (patrz punkt 4.4).

Mogą pojawić się zakrzepy przetoki, zwłaszcza u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub z powikłaniami w obrębie przetoki (np. zwężeniem, tętniakiem), patrz punkt 4.4. W większości przypadków obserwuje się zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy z równoczesnym zwiększeniem wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4). Dodatkowo, w pojedynczych przypadkach obserwowano przemijające zwiększenie stężenia potasu i fosforanów w surowicy (patrz punkt 4.4).

W pojedynczych przypadkach zgłaszano występowanie wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA), spowodowanej przez neutralizujące przeciwciała przeciw erytropoetynie, powstające w związku z leczeniem preparatem NeoRecormon. W przypadku rozpoznania tego powikłania konieczne jest odstawienie preparatu NeoRecormon, przy czym nie należy zastępować tego leku innym białkiem erytropoetycznym (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	**Działanie niepożądane leku**	**Częstość występowania**
Zaburzenia naczyń	Przełom nadciśnieniowy Nadciśnienie tętnicze	Niezbyt często (>0,1%, <1%) Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zakrzepica przetoki Nadpłytkopwość	Rzadko (>0,01%, <0,1%) Bardzo rzadko (<0,01%)

- Pacjenci z chorobą nowotworową

U pacjentów leczonych epoetyną beta często stwierdza się bóle głowy i nadciśnienie tętnicze, które można leczyć farmakologicznie (>1%, <10%) (patrz punkt 4.4).

U niektórych pacjentów obserwuje się zmniejszenie stężenia żelaza w surowicy (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych wykazano zwiększoną częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami złośliwymi leczonych preparatem NeoRecormon w porównaniu do nieleczonych pacjentów z grupy kontrolnej lub pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon częstość ta wynosi 7 % w porównaniu do 4 % u pacjentów z grupy kontrolnej; nie wiąże się to ze zwiększeniem śmiertelności z powodu powikłań zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	**Działanie niepożądane leku**	**Częstość występowania**
Zaburzenia naczyń	Nadciśnienie tętnicze	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Incydent zakrzepowo-zatorowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

- Pacjenci zakwalifikowani do autologicznego przetoczenia krwi

Donoszono, że u pacjentów zakwalifikowanych do autologicznego przetoczenia krwi występuje nieco zwiększona częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych. Jednak nie stwierdzono związku przyczynowo-skutkowego z leczeniem preparatem NeoRecormon.

W badaniach prowadzonych pod kontrolą placebo przemijający niedobór żelaza był częstszy u pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon niż u pacjentów z grup kontrolnych (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	**Działanie niepożądane leku**	**Częstość występowania**
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

- Wszystkie wskazania

Rzadko (≥ 1/10 000 do ≤ 1 000) mogą wystąpić związane z leczeniem epoetyną beta reakcje skórne, takie jak wysypka, świąd, pokrzywka lub odczyn w miejscu wstrzyknięcia. W bardzo rzadkich przypadkach (≤ 1/10 000)opisywano reakcje rzekomoanafilaktyczne związane z leczeniem epoetyną beta. W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano jednak zwiększenia częstości występowania reakcji nadwrażliwości.
W bardzo rzadkich przypadkach (≤ 1/10 000), szczególnie na początku leczenia, obserwowano związane z leczeniem epoetyną beta objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze, bóle głowy, bóle kończyn, złe samopoczucie i (lub) bóle kości. Objawy te mają zazwyczaj niewielkie lub umiarkowane nasilenie i ustępują po kilku godzinach lub kilku dniach.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny preparatu NeoRecormon jest bardzo szeroki. Nie obserwowano objawów zatrucia nawet, gdy stężenia leku w surowicy były bardzo duże.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości; kod ATC: B03XA

Epoetyna beta ma identyczny skład aminokwasowy i węglowodanowy jak erytropoetyna izolowana z moczu chorych na niedokrwistość.
Erytropoetyna jest glikoproteiną pobudzającą tworzenie się erytrocytów z komórek prekursorowych. Jest czynnikiem pobudzającym mitozę i hormonem odpowiedzialnym za różnicowanie się komórek.

Skuteczność biologiczną epoetyny beta po podaniu dożylnym i podskórnym wykazano w wielu modelach zwierzęcych *in vivo* (na szczurach zdrowych i z mocznicą, myszach z policytemią oraz psach). Po podaniu epoetyny beta zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów, a także zwiększa się wbudowywanie żelaza ^{59}Fe.

In vitro, po inkubacji z epoetyną beta, wykazano zwiększenie wbudowywania ^{3}H-tymidyny do erytroidalnych komórek jądrzastych śledziony (w hodowli komórek śledziony mysiej).
W badaniach na hodowlach komórek szpiku ludzkiego wykazano, że epoetyna beta swoiście pobudza erytropoezę i nie wywiera wpływu na powstawanie krwinek białych. Nie wykazano, aby epoetyna beta działała cytotoksycznie na komórki szpiku kostnego lub na komórki skóry człowieka.

Jednorazowa dawka epoetyny beta nie powodowała zmian w zachowaniu, ani aktywności ruchowej myszy i nie wpływała na czynność układu krążenia i układu oddechowego psów.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu różnych komórek nowotworowych.

Przeżywalność i progresję guzów oceniano w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów; cztery z tych badań były podwójnie zaślepione i kontrolowane placebo, a jedno było badaniem otwartym. Do dwóch badań rekrutowano pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12–14 g/dl. W badaniu otwartym nie zaobserwowano różnic w przeżywalności ogólnej pomiędzy pacjentami leczonymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką i pacjentami z grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych za pomocą placebo współczynniki ryzyka względnego dla przeżywalności ogólnej wynosiły od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost umieralności wśród pacjentów, u których występowała niedokrwistość związaną z chorobą nowotworową i, otrzymujących rekombinowaną erytropoetynę ludzką, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Ogólne wyniki tych badań dotyczące przeżywalności nie dawały się w sposób zadowalający wyjaśnić różnicami w częstości występowania zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami otrzymującymi rekombinowaną erytropoetynę ludzką i pacjentami z grup kontrolnych.

Metaanaliza oparta na danych jednostkowych, zawierajaca dane ze wszystkich 12 kontrolowanych badań klinicznych z udziałem pacjentów onkologicznych z niedokrwistością leczonych produktem Neorecormon (n=2301) wykazała ogólny czynnik ryzyka określajacego czas przeżycia 1,13 z korzyścią dla grupy kontrolnej (95%, CI 0,87;1,46). W grupie pacjentów z hemoglobiną na poziomie ≤ 10 g/l (n=899), czynnik ryzyka określajacego czas przeżycia wyniósł 0,98 (95%, CI 0,68 do1,40). Relatywnie zwiększone ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych było obserwowane w całym zakresie populacji w badaniach (RR 1,62; 95%, CI 1,13; 2,31).

Przeprowadzono analizę w grupie pacjentów liczącej ponad 13 900 chorych z nowotworem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemio- i radioterapią oraz nieleczonych), uczesniczących w 53 kontrolowanych badaniach z użyciem kilku epoetyn. Metaanaliza dotycząca całkowitego przeżycia pacjentów wykazała, że współczynnik ryzyka wynosi 1,06 na korzyść grupy kontrolnej (95%CI: 1,00; 1,12; 53 badania w grupie 13 933 pacjentów). W grupie pacjentów z nowotworem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka wynosił 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 badań w grupie 10 441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie zwiększone ryzyko względne zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną (patrz punkt 4.4).

Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną bardzo rzadko obserwowano pojawienie się przeciwciał neutralizujących erytropoetynę z lub bez towarzyszącej wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyczne przeprowadzone u zdrowych ochotników oraz pacjentów z mocznicą wykazały, że okres półtrwania podanej dożylnie epoetyny beta wynosi 4 do 12 godzin, zaś jej objętość dystrybucji równa jest 1 do 2 krotnej objętości osocza. Analogiczne wyniki uzyskano w doświadczeniach na szczurach z mocznicą i zdrowych.

Po podskórnym podaniu epoetyny beta pacjentom z mocznicą, przedłużone wchłanianie prowadzi do powstania plateau stężenia w surowicy, a maksymalne stężenie osiągane jest średnio po 12 - 28 godzinach. Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu podskórnym jest dłuższy niż po podaniu dożylnym i wynosi średnio 13 - 28 godzin.

Biodostępność epoetyny beta podanej podskórnie wynosi 23 - 42% w porównaniu do podania dożylnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.
W badaniach działania rakotwórczego homologicznej erytropoetyny u myszy nie zaobserwowano żadnych zjawisk wskazujących na możliwość proliferacji lub rozrostu nowotworowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Liofilizat:
Mocznik,
Sodu chlorek,
Polisorbat 20,
Sodu diwodorofosforan,
Disodu wodorofosforan
Wapnia chlorek,
Glicyna,
L-leucyna,
L-izoleucyna,
L-treonina,
L-kwas glutaminowy,
L-fenyloalanina
Rozpuszczalnik:
Alkohol benzylowy,
Chlorek benzalkoniowy,
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

NeoRecormon we wkładzie należy podawać tylko przy użyciu wstrzykiwacza Reco-Pen. Wobec braku badań niezgodności farmaceutycznych, leku nie powinno mieszać się z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres trwałości

2 lata.
Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność odtworzonego roztworu przez jeden miesiąc w temperaturze 2°C - 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po otwarciu, odtworzony roztwór może być przechowywany przez maksymalnie jeden miesiąc w temperaturze 2°C - 8°C. Za inne niż ww. czas i warunki przechowywania odpowiedzialna jest osoba stosujaca lek.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2˚C – 8˚C).

Przechowywać wkład w tekturowym opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

W celu ambulatoryjnego podawania leku, pacjent może jednorazowo wyjąć wkład do wstrzykiwacza Reco-Pen z lodówki i przechowywać go w temperaturze pokojowej (do 25°C) nie dłużej niż 5 dni.

Po włożeniu wkładu do wstrzykiwacza Reco-Pen chłodzenie można przerwać tylko w celu podania preparatu.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania przygotowanego roztworu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Liofilizat (10 000 j.m.) i rozpuszczalnik (1 ml) do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań w dwukomorowym wkładzie do wstrzykiwacza Reco-Pen (ze szkła typu I) z przednią powierzchnią wykonaną z gumy, której jakość jest odpowiednia dla produktów farmaceutycznych, a tłoki z gumy tefonizowanej.
Wielkość opakowań to 1 lub 3 wkłady.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowanie leku do stosowania

NeoRecormon w dwukomorowym wkładzie zawiera liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i zakonserwowany rozpuszczalnik. Roztwór gotowy do użycia powstaje po włożeniu wkładu do wstrzykiwacza Reco-Pen. Wcześniej do wstrzykiwacza Reco-Pen należy przymocować igłę. Podany może być tylko roztwór leku, który jest przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny i bez widocznych cząstek.

Należy ściśle przestrzegać instrukcji użytkowania wstrzykiwacza Reco-Pen.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usuną w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/021 - 022

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lipca 1997
Data przedłużenia pozwolenia: 16 lipca 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 20 000 j.m. liofilizat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wkładzie (20 000 j.m/ml)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden wkład zawiera 20 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 166 µg epoetyny beta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny) oraz 1 ml rozpuszczalnika (woda do wstrzykiwań z alkoholem benzylowym i chlorkiem benzalkoniowym jako konserwantami).
Jeden ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 20 000 j.m. epoetyny beta.

* wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO)

Substancje pomocnicze:
Fenyloalanina (do 0,5 mg w 1 wkładzie)
Sód (mniej niż 1 mmol w 1 wkładzie)
Alkohol benzylowy (do 4 mg w 1 wkładzie)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Liofilizat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Biały liofilizat i bezbarwny, przezroczysty rozpuszczalnik.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawowej niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek u dorosłych i dzieci .
- Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).
- Zwiększenie liczby autologicznych krwinek czerwonych u osób przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji.
  W tym wskazaniu należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość powikłań zakrzepowo-zatorowych. Leczenie wskazane jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina 10-13 g/dl [6,21-8,07 mmol/l], bez niedoboru żelaza), jeśli nie ma możliwości przechowania wystarczającej ilości krwi własnej, zaś przewidziany planowany zabieg chirurgiczny wymaga przetoczenia znacznej objętości krwi (4 lub więcej jednostek przetoczeniowych u kobiet i 5 lub więcej u mężczyzn).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem NeoRecormon powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w prowadzeniu chorych ze stanami wymienionymi we wskazaniach. Ponieważ opisywano pojedyncze przypadki reakcji rzekomoanafilaktycznych, zaleca się, aby pierwszą dawkę leku podać pod kontrolą lekarza.
Przygotowany roztwór jest bezbarwny, przezroczysty do lekko opalizujacego.
Informacje dotyczące przygotowania roztworu do wstrzykiwań, patrz punkt 6.6.

Przygotowany roztwór leku należy podawać podskórnie.

Leczenie pacjentów dorosłych i dzieci z objawową niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek:
Objawy i następstwa niedokrwistości różnią się w zależności od wieku, płci, ogólnego nasilenia choroby. Z tego powodu niezbędna jest indywidualna ocena lekarska każdego pacjenta i przebiegu jego choroby. NeoRecormon powinien być podawany podskórnie, tak aby zwiększyć stężenie hemoglobiny nie wiecej niż do 12 g/d (7,5 mmol/l).

Różnice pomiędzy pacjentami powodują, że w indywdualnych przypadkach mogą być pożądane indywidualne wartości docelowe hemoglobiny, poniżej lub powyżej wartości opisanych. Zróżnicowanie wartości hemoglobiny powinno być osiągane poprzez dobór dawki leku oraz z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości hemoglobiny pomiędzy 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Powinno się unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Wskazówki dotyczące odpowiedniego dobierania dawki leku gdy stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl są przedstawione poniżej.

Powinno się unikać wzrostu stężenia hemoglobiny wiekszego niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w czasie 4 tygodni. Jeśli taki przypadek się zdarzy, powinno się zmienić odpowiednio dawkę leku według poniższego opisu. Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciagu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny zwiększa się i osiaga wartość 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal zwieksza się, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki.

Pacjenci powinni być starannie obserwowani, tak żeby ustalić najmniejszą dawkę produktu Neorecormon, która zapewni prawidłową kontrolę objawów niedokrwistości.

U pacjentów z nadciśnieniem lub chorobami układu sercowo-naczyniowego, naczyń mózgowych lub obwodowych, tygodniowe zwiększenie stężenia hemoglobiny i docelową wartość hemoglobiny należy ustalać indywidualnie, biorąc pod uwagę stan kliniczny.

Leczenie preparatem NeoRecormon składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania wartości hematokrytu
Dawka początkowa wynosi 20 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Dawkę można zwiększać, co 4 tygodnie o 20 j.m../kg mc. 3 razy w tygodniu, jeśli wzrost stężenia hemoglobiny jest niewystarczający (<0,25 g/dl na tydzień).
Dawkę tygodniową można podzielić na dawki podawane codziennie.
Nie wolno podawać dawki większej niż 720 j.m./kg masy ciała na tydzień.

2. Faza podtrzymywania wartości hematokrytu
W celu utrzymania wartości hemoglobiny między 10 a 12 g/dl początkowo dawkę redukuje się do połowy dawki stosowanej wcześniej. Następnie co 1 lub 2 tygodnie ustala się dawkę indywidualnie dla każdego pacjenta (dawka podtrzymująca).
W przypadku podawania podskórnego dawkę tygodniową można podać w jednym wstrzyknięciu raz w tygodniu lub podzielić na 3 do 7 podań w tygodniu. U pacjentów, u których uzyskano stabilną wartość hematokrytu podczas podawania preparatu NeoRecormon jeden raz w tygodniu, możliwe jest podawanie w jednym wstrzyknięciu co dwa tygodnie. W takim przypadku może być konieczne zwiększenie dawki.

Wyniki badań klinicznych u dzieci wskazują, że dawka lecznicza preparatu NeoRecormon jest na ogół tym większa, im młodszy jest pacjent. Mimo to, u dzieci należy stosować zalecany wyżej schemat dawkowania, ponieważ nie można przewidzieć indywidualnej reakcji na lek.

Leczenie preparatem NeoRecormon jest leczeniem długotrwałym. Niemniej jednak można je przerwać, w razie konieczności, w każdej chwili. Dane dotyczące schematu dawkowania jeden raz w tygodniu oparte są na badaniach obejmujących okres 24 tygodni terapii.

Leczenie objawowej niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej:
Pacjentom z niedokrwistością (to znaczy stężenie hemoglobiny ≤10 g/dl (6,2 mmol/l)) przygotowany roztwór leku podaje się podskórnie. Objawy i następstwa niedokrwistości różnią się w zależności od wieku, płci, ogólnego nasilenia choroby. Z tego powodu niezbędna jest indywidualna ocena lekarska każdego pacjenta i przebiegu jego choroby.

Dawka tygodniowa może być podawana w postaci jednego wstrzyknięcia na tydzień lub w dawkach podzielonych, podawanych 3 do 7 razy w tygodniu.

Zalecana dawka początkowa wynosi 30 000 j.m. na tydzień (co odpowiada około 450 j.m./kg masy ciała na tydzień, w przeliczeniu na przeciętną masę ciała).

Z powodu różnic między pacjentami obserwuje się indywidualnie osiagane stężenia hemoglobiny dla danego pacjenta, poniżej lub powyżej pożądanej wartości. Ta różnorodność uzyskanych stężeń hemoglobiny powinna być korygowana dawką produktu, tak by docelowe stężenie hemoglobiny mieściło się w zakresie 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej znajduje się przewodnik dotyczący korygowania dawek w przypadku przekroczenia wartości stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l)

Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), dotychczasowe dawkowanie należy utrzymać. Jeśli stężenie hemoglobiny nie zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), należy rozważyć podwojenie tygodniowej dawki leku. Jeśli po 8 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny nie zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), uzyskanie odpowiedzi jest mało prawdopodobne i należy przerwać podawanie leku.
Leczenie należy kontynuować do 4 tygodni od zakończenia chemioterapii.

Dawka maksymalna nie powinna przekraczać 60 000 j.m. tygodniowo.

Po osiągnięciu u pacjenta celu terapeutycznego należy zmniejszyć dawkę o 25-50%, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na pożądanym poziomie. Następnie należy rozważyć odpowiednie zmiany dawek leku.

Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) dawkę należy zmniejszyć o około 25% do 50%. Leczenie produktem Neorecormon powinno być okresowo wstrzymane w przypadku, gdy stężenie hemoglobiny jest większe niż 13 g/dl (8,1 mmol/l). Leczenie powinno być wznowione z zastosowaniem dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki, w momencie obniżenia stężenia hemoglobiny do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l) lub mniejszej.

Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększyło się o więcej niż 2 g/dl (1,3 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę leku o 25 do 50%.

Pacjenci powinni być starannie obserwowani, tak żeby ustalić najmniejszą dawkę produktu Neorecormon, która zapewni prawidłową kontrolę objawów niedokrwistości

Zastosowanie w celu zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych:
NeoRecormon stosuje się dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Jeśli wartość hematokrytu pozwala na pobranie krwi (tj. Ht ≥ 33%), NeoRecormon należy podać pod koniec pobierania krwi.
Przez cały czas stosowania preparatu hematokryt nie powinien przekraczać 48%.

Zespół lekarzy prowadzących powinien ustalić dawkę leku indywidualnie u każdego pacjenta, ponieważ zależy ona od wymaganej ilości krwi do autotransfuzji i wewnętrznej rezerwy krwinek czerwonych:
1. Ilość krwi wymagana do autotransfuzji zależy od przewidywanej utraty krwi, sposobu ewentualnego konserwowania krwi oraz od stanu ogólnego pacjenta.

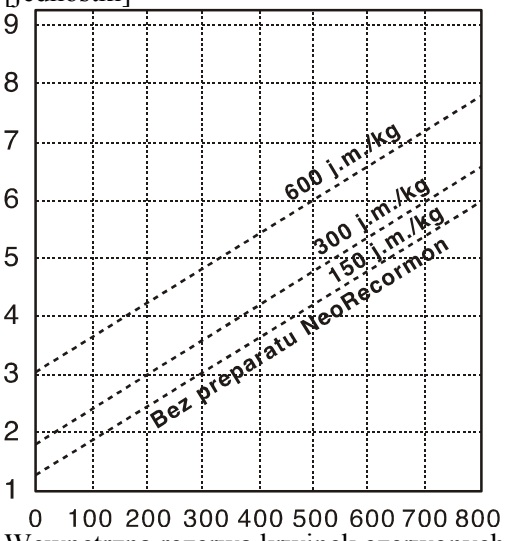
Krew należy zebrać w ilości pozwalającej na uniknięcie przetaczania pacjentowi krwi homologicznej.
Wymaganą ilość krwi autologicznej wyraża się w jednostkach; jedna jednostka na nomogramie odpowiada 180 ml krwinek czerwonych.

2. Możliwość pobrania krwi zależy przede wszystkim od objętości krwi pacjenta i początkowej wartości hematokrytu. Na podstawie obu wartości wylicza się wewnętrzną rezerwę krwinek czerwonych, według poniższego wzoru:

Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych = objętość krwi [ml] x (hematokryt - 33): 100
kobiety: objętość krwi [ml] = 41 [ml/kg) x masa ciała [kg] + 1200 [ml]
mężczyźni: objętość krwi [ml] = 44 [ml/kg] x masa ciała [kg] + 1600 [ml]
(masa ciała ≥ 45 kg)

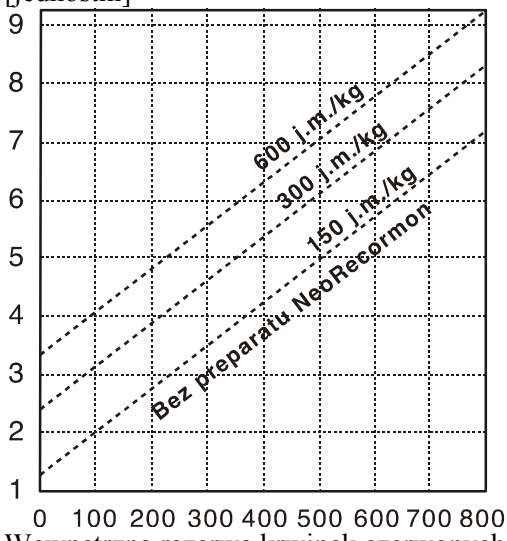
Na podstawie poniższych wykresów w zależności od ilości krwi wymaganej do autotransfuzji i od wewnętrznej rezerwy krwinek czerwonych u pacjenta można określić potrzebę stosowania oraz pojedynczą dawkę preparatu NeoRecormon.

Kobiety
Wymagana ilość krwi do autotransfuzji [jednostki]



Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych [ml]

Mężczyźni
Wymagana ilość krwi do autotransfuzji [jednostki]



Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych [ml]

Wyznaczoną w ten sposób pojedynczą dawkę należy podawać dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Maksymalna dawka nie może przekraczać 1200 j.m./kg masy ciała na tydzień.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

Podawanie preparatu NeoRecormon w celu "zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych" jest przeciwwskazane u pacjentów, którzy w miesiącu poprzedzającym leczenie przebyli zawał serca lub udar mózgu, u osób z niestabliną dławicą piersiową oraz u chorych o zwiększonym ryzyku wystąpienia zakrzepicy żył głębokich, np. z chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie.

NeoRecormon we wkładzie zawiera jako środek konserwujący alkohol benzylowy i z tego powodu nie wolno go podawać noworodkom i dzieciom w wieku poniżej 3 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

NeoRecormon należy stosować ostrożnie w opornej na leczenie niedokrwistości z nadmiarem komórek blastycznych w fazie transformacji, w padaczce, przy podwyższonej liczbie płytek krwi, a także w przewlekłej niewydolności wątroby. Przed podaniem preparatu NeoRecormon należy wykluczyć niedobór kwasu foliowego i witaminy B_{12}, ponieważ niedobory te zmniejszają skuteczność leczenia.

Aby zapewnić skuteczną erytropoezę, u wszystkich pacjentów należy określić stężenie żelaza przed leczeniem i w jego trakcie. Może być niezbędne uzupełnianie żelaza, które należy prowadzić zgodnie z zaleceniami terapeutycznymi.

Poważne przeciążenie glinem z powodu leczenia niewydolności nerek może zmniejszać skuteczność preparatu NeoRecormon.

Wskazania do stosowania preparatu NeoRecormon należy określać indywidualnie u nie poddawanych dializie pacjentów ze stwardnieniem naczyń nerkowych, ponieważ nie można z całą pewnością wykluczyć nasilenia choroby nerek.

Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną, w tym również lekiem NeoRecormon, opisywano przypadki występowania wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej wywołanej obecnością przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie. Wykazano, że przeciwciała te reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami erytropetynowymi i u pacjentów, u których podejrzewana jest lub potwierdzona obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie nie należy zamieniać leku na NeoRecormon (patrz punkt 4.8).

W razie stwierdzenia paradoksalnego zmniejszenia stężenia hemoglobiny i ciężkiej niedokrwistości z małą liczbą retykulocytów należy natychmiast przerwać leczenie epoetyną oraz oznaczyć miano przeciwciał przeciwko erytropoetynie w surowicy pacjenta. U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, leczonych interferonem, rybawiryną i jednocześnie epoetyną obserwowano przypadki PRCA. Epoetyny nie są zarejestrowane do leczenia niedokrwistości w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* może wystąpić podwyższone ciśnienie tętnicze lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza w przypadkach szybkiego zwiększenia hematokrytu. Jeżeli podwyższonego ciśnienia tętniczego nie można skorygować farmakologicznie, zaleca się tymczasowe odstawienie preparatu NeoRecormon. Zwłaszcza na początku leczenia zaleca się regularne kontrole ciśnienia tętniczego, w tym pomiędzy dializami. Może wystąpić przełom nadciśnieniowy z objawami przypominającymi encefalopatię, wymagający bezzwłocznej pomocy lekarza i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe, przeszywające, bóle głowy o typie migrenowym, które mogą być objawem ostrzegawczym.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* podczas leczenia preparatem NeoRecormon, zwłaszcza podawanego drogą dożylną, może dojść do umiarkowanego (w zakresie normy), zależnego od dawki, zwiększenia liczby płytek krwi. Zwiększenie to przemija w miarę trwania leczenia. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi przez pierwsze 8 tygodni leczenia.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* nie należy utrzymywać wartości stężenia hemoglobiny większych od stężenia zalecanego w rozdziale 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu i ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie podawania czynników stymulujących erytropoezę (ESA) w celu osiągnięcia docelowych stężeń hemoglobiny większych niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).
Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści związanych ze stosowaniem epoetyn, jeśli uzyskano wzrost wzrost stężenia hemoglobiny konieczny do kontrolowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczeń krwi.

Wpływ na rozrost nowotworu

Epoetyny są czynnikami wzrostu, które przede wszystkim stymulują wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni komórek wielu różnych nowotworów. Tak, jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu, istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost nowotworów. W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych, epoetyny nie wykazywały zwiększenia przeżycia lub zmniejszenia ryzyka rozwoju nowotworu u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą nowotworom.
W kontrolowanych badaniach klinicznych, stosowanie produktu Neorecormon i innych czynników stymulujących erytropoezę (ESA) wykazano:

- skrócenie czasu do rozwoju nowotworu u pacjentów z zaawansowanym nowotworem głowy i szyi, poddanych radioterapii, u których uzyskano docelowo stężenie hemoglobiny wieksze od 14 g/dl (8,7 mmol/l).
- skrócenie całkowitego okresu przeżycia i zwiększenie śmiertelności związanej z progresją choroby w czasie 4 miesięcy u pacjentek rakiem piersi z przerzutami otrzymujących chemioterapię, u których osiągnięto stężenie hemoglobiny 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- zwiększenie ryzyka zgonów przy docelowym steżeniu hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z nowotworami złośliwymi, nie otrzymujących chemioterapii ani radioterapii. Czynniki stymulujące erytropoezę (ESA) nie są wskazane do stosowania w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie wskaźnika ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

Może wystąpić podwyższenie ciśnienia tętniczego, które można leczyć farmakologicznie. Zaleca się w związku z tym systematyczne kontrolowanie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia pacjentów z nowotworami.

U chorych na nowotwory należy kontrolować, w regularnych odstępach czasu, liczbę płytek krwi oraz stężenie hemoglobiny.

U pacjentów przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji możliwe jest zwiększenie liczby płytek krwi, zwykle w granicach normy. W związku z tym zaleca się u tych pacjentów kontrolowanie liczby płytek krwi co najmniej raz w tygodniu. Jeśli liczba płytek przekroczy 150×10^9/l lub, jeśli jest większa od wartości prawidłowych, NeoRecormon należy odstawić.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w związku ze zwiększeniem wartości hematokrytu w wyniku leczenia preparatem NeoRecormon, często niezbędne jest zwiększenie dawki heparyny podczas hemodializy. Nieodpowiednia dawka heparyny może prowadzić do niedrożności systemu dializacyjnego.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek narażonych na zakrzep przetoki należy rozważyć wczesną kontrolę przetoki i profilaktykę zakrzepów, np. przez podawanie kwasu acetylosalicylowego.

Podczas stosowania preparatu NeoRecormon należy regularnie kontrolować stężenie potasu i fosforanów w surowicy. Doniesiono o zwiększeniu stężenia potasu u kilku pacjentów z mocznicą, otrzymujących NeoRecormon, jednak przyczyna nie została ustalona. Jeśli podczas leczenia stężenie potasu zwiększy się, należy rozważyć przerwanie podawania preparatu NeoRecormon do czasu uzyskania normalizacji jego stężenia w surowicy.

W przypadku stosowania preparatu NeoRecormon u pacjentów przygotowywanych do autotransfuzji, należy przestrzegać zasad ogólnie przyjętych w krwiodawstwie, w szczególności:

- pobranie krwi dopuszczalne jest tylko u pacjentów, u których hematokryt jest ≥ 33% (stężenie hemoglobiny ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l]);

- pobierając krew od pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg należy zachować szczególne środki ostrożności;
- jednorazowo nie należy pobierać więcej niż około 12% obliczonej objętości krwi pacjenta.

Leczenie preparatem NeoRecormon powinno być stosowane tylko u pacjentów, u których szczególnie ważne jest uniknięcie przetaczania krwi homologicznej; zawsze należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści podczas przetaczania krwi homologicznej.

Zastosowanie leku u zdrowych osób może prowadzić do nadmiernego zwiększenia wartości hematokrytu. Następstwem mogą być zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Preparat NeoRecormon zawiera do 0,5 mg fenyloalaniny/na fiolkę jako substancję pomocniczą. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z ciężkimi postaciami fenyloketonurii.

NeoRecormon we wkładzie zawiera do 4 mg alkoholu benzylowego, który może powodować zatrucia i reakcje rzekomoanafilaktyczne u noworodków i dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdym wkładzie, co w zasadzie oznacza: wolny od jonów sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Dotychczasowe doświadczenia kliniczne nie wykazały interakcji preparatu NeoRecormon z innymi produktami leczniczymi.
W badaniach na zwierzętach wykazano, że epoetyna beta nie nasila toksycznego działania na szpik takich cytostatycznych produktów leczniczych, jak etopozyd, cisplatyna, cyklofosfamid i fluorouracyl.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania epoetyny beta w czasie ciąży.
Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz 5.3).
Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

NeoRecormon nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Na podstawie wyników badań klinicznych, obejmujących 1725 chorych, szacuje się, że u około 8% pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon wystąpią objawy niepożądane.

- Pacjenci z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek

Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas stosowania preparatu NeoRecormon jest podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilenie się istniejącego wcześniej nadciśnienia, zwłaszcza w przypadku szybkiego narastania wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4). Może dojść do przełomu nadciśnieniowego z objawami podobnymi do encefalopatii (tj. bóle głowy, zaburzenia świadomości, zaburzenia czuciowo-ruchowe takie jak: zaburzenia mowy lub niestabilny chód, aż do drgawek kloniczno-tonicznych); zmiany takie mogą wystąpić także u pojedynczych chorych z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym (patrz punkt 4.4).

Mogą pojawić się zakrzepy przetoki, zwłaszcza u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub z powikłaniami w obrębie przetoki (np. zwężeniem, tętniakiem), patrz punkt 4.4. W większości przypadków obserwuje się zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy z równoczesnym

zwiększeniem wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4). Dodatkowo, w pojedynczych przypadkach obserwowano przemijające zwiększenie stężenia potasu i fosforanów w surowicy (patrz punkt 4.4).

W pojedynczych przypadkach zgłaszano występowanie wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA), spowodowanej przez neutralizujące przeciwciała przeciw erytropoetynie, powstające w związku z leczeniem preparatem NeoRecormon. W przypadku rozpoznania tego powikłania konieczne jest odstawienie preparatu NeoRecormon, przy czym nie należy zastępować tego leku innym białkiem erytropoetycznym (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	**Działanie niepożądane leku**	**Częstość występowania**
Zaburzenia naczyń	Przełom nadciśnieniowy Nadciśnienie tętnicze	Niezbyt często (>0,1%, <1%) Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zakrzepica przetoki Nadpłytkopwość	Rzadko (>0,01%, <0,1%) Bardzo rzadko (<0,01%)

- Pacjenci z chorobą nowotworową

U pacjentów leczonych epoetyną beta często stwierdza się bóle głowy i nadciśnienie tętnicze, które można leczyć farmakologicznie (>1%, <10%) (patrz punkt 4.4).

U niektórych pacjentów obserwuje się zmniejszenie stężenia żelaza w surowicy (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych wykazano zwiększoną częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami złośliwymi leczonych preparatem NeoRecormon w porównaniu do nieleczonych pacjentów z grupy kontrolnej lub pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon częstość ta wynosi 7 % w porównaniu do 4 % u pacjentów z grupy kontrolnej; nie wiąże się to ze zwiększeniem śmiertelności z powodu powikłań zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	**Działanie niepożądane leku**	**Częstość występowania**
Zaburzenia naczyń	Nadciśnienie tętnicze	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Incydent zakrzepowo-zatorowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

- Pacjenci zakwalifikowani do autologicznego przetoczenia krwi

Donoszono, że u pacjentów zakwalifikowanych do autologicznego przetoczenia krwi występuje nieco zwiększona częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych. Jednak nie stwierdzono związku przyczynowo-skutkowego z leczeniem preparatem NeoRecormon.

W badaniach prowadzonych pod kontrolą placebo przemijający niedobór żelaza był częstszy u pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon niż u pacjentów z grup kontrolnych (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	**Działanie niepożądane leku**	**Częstość występowania**
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

- Wszystkie wskazania

Rzadko (≥ 1/10 000 do ≤ 1 000)mogą wystąpić związane z leczeniem epoetyną beta reakcje skórne, takie jak wysypka, świąd, pokrzywka lub odczyn w miejscu wstrzyknięcia. W bardzo rzadkich przypadkach (≤1/10.000)opisywano reakcje rzekomoanafilaktyczne związane z leczeniem epoetyną beta. W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano jednak zwiększenia częstości występowania reakcji nadwrażliwości.
W bardzo rzadkich przypadkach (≤ 1/10 000), szczególnie na początku leczenia, obserwowano związane z leczeniem epoetyną beta objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze, bóle głowy, bóle kończyn, złe samopoczucie i (lub) bóle kości. Objawy te mają zazwyczaj niewielkie lub umiarkowane nasilenie i ustępują po kilku godzinach lub kilku dniach.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny preparatu NeoRecormon jest bardzo szeroki. Nie obserwowano objawów zatrucia nawet, gdy stężenia leku w surowicy były bardzo duże.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości; kod ATC: B03XA

Epoetyna beta ma identyczny skład aminokwasowy i węglowodanowy jak erytropoetyna izolowana z moczu chorych na niedokrwistość.
Erytropoetyna jest glikoproteiną pobudzającą tworzenie się erytrocytów z komórek prekursorowych. Jest czynnikiem pobudzającym mitozę i hormonem odpowiedzialnym za różnicowanie się komórek.

Skuteczność biologiczną epoetyny beta po podaniu dożylnym i podskórnym wykazano w wielu modelach zwierzęcych *in vivo* (na szczurach zdrowych i z mocznicą, myszach z policytemią oraz psach). Po podaniu epoetyny beta zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów, a także zwiększa się wbudowywanie żelaza ^{59}Fe.

In vitro, po inkubacji z epoetyną beta, wykazano zwiększenie wbudowywania ^{3}H-tymidyny do erytroidalnych komórek jądrzastych śledziony (w hodowli komórek śledziony mysiej).
W badaniach na hodowlach komórek szpiku ludzkiego wykazano, że epoetyna beta swoiście pobudza erytropoezę i nie wywiera wpływu na powstawanie krwinek białych. Nie wykazano, aby epoetyna beta działała cytotoksycznie na komórki szpiku kostnego lub na komórki skóry człowieka.

Jednorazowa dawka epoetyny beta nie powodowała zmian w zachowaniu, ani aktywności ruchowej myszy i nie wpływała na czynność układu krążenia i układu oddechowego psów.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu różnych komórek nowotworowych.

Przeżywalność i progresję guzów oceniano w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów; cztery z tych badań były podwójnie zaślepione i kontrolowane za pomocą placebo, a jedno było badaniem otwartym. Do dwóch badań rekrutowano pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12–14 g/dl. W badaniu otwartym nie zaobserwowano różnic w przeżywalności ogólnej pomiędzy pacjentami leczonymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką i pacjentami z grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych placebo współczynniki ryzyka względnego dla przeżywalności ogólnej wynosiły od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost umieralności wśród pacjentów, u których występowała niedokrwistość związaną z chorobą nowotworową i, otrzymujących rekombinowaną erytropoetynę ludzką, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Ogólne wyniki tych badań dotyczące przeżywalności nie dawały się w sposób zadowalający wyjaśnić różnicami w częstości występowania zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami otrzymującymi rekombinowaną erytropoetynę ludzką i pacjentami z grup kontrolnych.

Metaanaliza oparta na danych jednostkowych, zawierajaca dane ze wszystkich 12 kontrolowanych badań klinicznych z udziałem pacjentów onkologicznych z niedokrwistością leczonych produktem Neorecormon (n=2301) wykazała ogólny czynnik ryzyka określajacego czas przeżycia 1,13 z korzyścią dla grupy kontrolnej (95%, CI 0,87;1,46). W grupie pacjentów z hemoglobiną na poziomie ≤ 10 g/l (n=899), czynnik ryzyka określajacego czas przeżycia wyniósł 0,98 (95%, CI 0,68 do1,40). Relatywnie zwiększone ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych było obserwowane w całym zakresie populacji w badaniach (RR 1,62; 95%, CI 1,13; 2,31).

Przeprowadzono analizę w grupie pacjentów liczącej ponad 13 900 chorych z nowotworem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemio- i radioterapią oraz nieleczonych), uczesniczących w 53 kontrolowanych badaniach z użyciem kilku epoetyn. Metaanaliza dotycząca całkowitego przeżycia pacjentów wykazała, że współczynnik ryzyka wynosi 1,06 na korzyść grupy kontrolnej (95%CI: 1,00; 1,12; 53 badania w grupie 13 933 pacjentów). W grupie pacjentów z nowotworem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka wynosił 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 badań w grupie 10 441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie zwiększone ryzyko względne zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną (patrz punkt 4.4).

Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną bardzo rzadko obserwowano pojawienie się przeciwciał neutralizujących erytropoetynę z lub bez towarzyszącej wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyczne przeprowadzone u zdrowych ochotników oraz pacjentów z mocznicą wykazały, że okres półtrwania podanej dożylnie epoetyny beta wynosi 4 do 12 godzin, zaś jej objętość dystrybucji równa jest 1 do 2 krotnej objętości osocza. Analogiczne wyniki uzyskano w doświadczeniach na szczurach z mocznicą i zdrowych.

Po podskórnym podaniu epoetyny beta pacjentom z mocznicą, przedłużone wchłanianie prowadzi do powstania plateau stężenia w surowicy, a maksymalne stężenie osiągane jest średnio po 12 - 28 godzinach. Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu podskórnym jest dłuższy niż po podaniu dożylnym i wynosi średnio 13 - 28 godzin.

Biodostępność epoetyny beta podanej podskórnie wynosi 23 - 42% w porównaniu do podania dożylnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach działania rakotwórczego homologicznej erytropoetyny u myszy nie zaobserwowano żadnych zjawisk wskazujących na możliwość proliferacji lub rozrostu nowotworowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Liofilizat:
Mocznik,
Sodu chlorek,
Polisorbat 20,
Sodu diwodorofosforan,
Disodu wodorofosforan
Wapnia chlorek,
Glicyna,
L-leucyna,
L-izoleucyna,
L-treonina,
L-kwas glutaminowy,
L-fenyloalanina
Rozpuszczalnik:
Alkohol benzylowy,
Chlorek benzalkoniowy,
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

NeoRecormon we wkładzie należy podawać tylko przy użyciu wstrzykiwacza Reco-Pen. Wobec braku badań niezgodności farmaceutycznych, leku nie powinno mieszać się z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres trwałości

2 lata
Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność odtworzonego roztworu przez jeden miesiąc w temperaturze 2°C - 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po otwarciu, odtworzony roztwór może być przechowywany przez maksymalnie jeden miesiąc w temperaturze 2°C - 8°C. Za inne niż ww. czas i warunki przechowywania odpowiedzialna jest osoba stosujaca lek.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2˚C – 8˚C).

Przechowywać wkład w tekturowym opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

W celu ambulatoryjnego podawania leku, pacjent może jednorazowo wyjąć wkład do wstrzykiwacza Reco-Pen z lodówki i przechowywać go w temperaturze pokojowej (do 25°C) nie dłużej niż 5 dni. Po włożeniu wkładu do wstrzykiwacza Reco-Pen chłodzenie można przerwać tylko w celu podania preparatu.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania przygotowanego roztworu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Liofilizat (20 000 j.m.) i rozpuszczalnik (1 ml) do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań w dwukomorowym wkładzie do wstrzykiwacza Reco-Pen (ze szkła typu I) z przednią powierzchnią wykonaną z gumy, której jakość jest odpowiednia dla produktów farmaceutycznych, a tłoki z gumy tefonizowanej.
Wielkość opakowań to 1 lub 3 wkłady.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przgotowania leku do stosowania

NeoRecormon w dwukomorowym wkładzie zawiera liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i zakonserwowany rozpuszczalnik. Roztwór gotowy do użycia powstaje po włożeniu wkładu do wstrzykiwacza Reco-Pen. Wcześniej do wstrzykiwacza Reco-Pen należy przymocować igłę. Podany może być tylko roztwór leku, który jest przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny i bez widocznych cząstek.

Należy ściśle przestrzegać instrukcji użytkowania wstrzykiwacza Reco-Pen.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usuną w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/023 - 024

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lipca 1997
Data przedłużenia pozwolenia: 16 lipca 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 60 000 j.m. liofilizat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wkładzie (60 000 j.m./ml)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jeden wkład zawiera 60 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 498 µg epoetyny beta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny) oraz 1 ml rozpuszczalnika (woda do wstrzykiwań z alkoholem benzylowym i chlorkiem benzalkoniowym jako konserwantami).
Jeden ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 60 000 j.m. epoetyny beta.

* wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO)

Substancje pomocnicze:
Fenyloalanina (do 0,5 mg w 1 wkładzie)
Sód (mniej niż 1 mmol w 1 wkładzie)
Alkohol benzylowy (do 4 mg w 1 wkładzie)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Liofilizat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.
Biały liofilizat i bezbarwny, przezroczysty rozpuszczalnik.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawowej niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek u dorosłych i dzieci.
- Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).
- Zwiększenie liczby autologicznych krwinek czerwonych u osób przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji.
  W tym wskazaniu należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość powikłań zakrzepowo-zatorowych. Leczenie wskazane jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina 10-13 g/dl [6,21-8,07 mmol/l], bez niedoboru żelaza), jeśli nie ma możliwości przechowania wystarczającej ilości krwi własnej, zaś przewidziany planowany zabieg chirurgiczny wymaga przetoczenia znacznej objętości krwi (4 lub więcej jednostek przetoczeniowych u kobiet i 5 lub więcej u mężczyzn).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem NeoRecormon powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w prowadzeniu chorych ze stanami wymienionymi we wskazaniach. Ponieważ opisywano pojedyncze przypadki reakcji rzekomoanafilaktycznych, zaleca się, aby pierwszą dawkę leku podać pod kontrolą lekarza.
Przygotowany roztwór jest bezbarwny, przezroczysty do lekko opalizujacego.
Informacje dotyczące przygotowania roztworu do wstrzykiwań, patrz punkt 6.6.

Przygotowany roztwór leku należy podawać podskórnie.

Leczenie pacjentów dorosłych i dzieci z objawową niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek:
Objawy i następstwa niedokrwistości różnią się w zależności od wieku, płci, ogólnego nasilenia choroby. Z tego powodu niezbędna jest indywidualna ocena lekarska każdego pacjenta i przebiegu jego choroby. NeoRecormon powinien być podawany podskórnie, tak aby zwiększyć stężenie hemoglobiny nie wiecej niż do 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Różnice pomiędzy pacjentami powodują, że w indywdualnych przypadkach mogą być pożądane indywidualne wartości docelowe hemoglobiny, poniżej lub powyżej wartości opisanych. Zróżnicowanie wartości hemoglobiny powinno być osiągane poprzez dobór dawki leku oraz z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości hemoglobiny pomiędzy 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Powinno się unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Wskazówki dotyczące odpowiedniego dobierania dawki leku gdy stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl są przedstawione poniżej.

Powinno się unikać wzrostu stężenia hemoglobiny wiekszego niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w czasie 4 tygodni. Jeśli taki przypadek się zdarzy, powinno się zmienić odpowiednio dawkę leku według poniższego opisu. Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciagu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny zwiększa się i osiaga wartość 12 g/dl (7,45 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal zwieksza się, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki.

Pacjenci powinni być starannie obserwowani, tak żeby ustalić najmniejszą dawkę produktu Neorecormon, która zapewni prawidłową kontrolę objawów niedokrwistości.

U pacjentów z nadciśnieniem lub chorobami układu sercowo-naczyniowego, naczyń mózgowych lub obwodowych, tygodniowe zwiększenie stężenia hemoglobiny i docelową wartość hemoglobiny należy ustalać indywidualnie, biorąc pod uwagę stan kliniczny.

Leczenie preparatem NeoRecormon składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania wartości hematokrytu
Dawka początkowa wynosi 20 j.m./kg masy trzy razy w tygodniu. Dawkę można zwiększać co 4 tygodnie o 20 j.m./kg m.c. trzy razy w tygodniu, jeśli wzrost stężenia hemoglobiny jest niewystarczający (< 0,25 g/dl na tydzień).
Dawkę tygodniową można podzielić na dawki podawane codziennie.
Nie wolno podawać dawki większej niż 720 j.m./kg masy ciała na tydzień.

2. Faza podtrzymywania wartości hematokrytu
W celu utrzymania wartości hemoglobiny między 10 a 12 g/dl początkowo dawkę redukuje się do połowy dawki stosowanej wcześniej. Następnie co 1 lub 2 tygodnie ustala się dawkę indywidualnie dla każdego pacjenta (dawka podtrzymująca).
W przypadku podawania podskórnego dawkę tygodniową można podać w jednym wstrzyknięciu raz w tygodniu lub podzielić na 3 do 7 podań w tygodniu. U pacjentów, u których uzyskano stabilną wartość hematokrytu podczas podawania preparatu NeoRecormon jeden raz w tygodniu, możliwe jest podawanie w jednym wstrzyknięciu co dwa tygodnie. W takim przypadku może być konieczne zwiększenie dawki.

Wyniki badań klinicznych u dzieci wskazują, że dawka lecznicza preparatu NeoRecormon jest na ogół tym większa, im młodszy jest pacjent. Mimo to, u dzieci należy stosować zalecany wyżej schemat dawkowania, ponieważ nie można przewidzieć indywidualnej reakcji na lek.

Leczenie preparatem NeoRecormon jest leczeniem długotrwałym. Niemniej jednak można je przerwać, w razie konieczności, w każdej chwili. Dane dotyczące schematu dawkowania jeden raz w tygodniu oparte są na badaniach obejmujących okres 24 tygodni terapii.

Leczenie objawowej niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej:
Pacjentom z niedokrwistością (to znaczy stężenie hemoglobiny ≤10 g/dl (6,2 mmol/l)) przygotowany roztwór leku podaje się podskórnie. Objawy i następstwa niedokrwistości różnią się w zależności od wieku, płci, ogólnego nasilenia choroby. Z tego powodu niezbędna jest indywidualna ocena lekarska każdego pacjenta i przebiegu jego choroby.

Dawka tygodniowa może być podawana w postaci jednego wstrzyknięcia na tydzień lub w dawkach podzielonych, podawanych 3 do 7 razy w tygodniu.

Zalecana dawka początkowa wynosi 30 000 j.m. na tydzień (co odpowiada około 450 j.m./kg masy ciała na tydzień, w przeliczeniu na przeciętną masę ciała).

Z powodu różnic między pacjentami obserwuje się indywidualnie osiagane stężenia hemoglobiny dla danego pacjenta, poniżej lub powyżej pożądanej wartości. Ta różnorodność uzyskanych stężeń hemoglobiny powinna być korygowana dawką produktu, tak by docelowe stężenie hemoglobiny mieściło się w zakresie 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej znajduje się przewodnik dotyczący korygowania dawek w przypadku przekroczenia wartości stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l)

Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), dotychczasowe dawkowanie należy utrzymać. Jeśli stężenie hemoglobiny nie zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), należy rozważyć podwojenie tygodniowej dawki leku. Jeśli po 8 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny nie zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), uzyskanie odpowiedzi jest mało prawdopodobne i należy przerwać podawanie leku.
Leczenie należy kontynuować do 4 tygodni od zakończenia chemioterapii.

Dawka maksymalna nie powinna przekraczać 60 000 j.m. tygodniowo.

Po osiągnięciu u pacjenta celu terapeutycznego należy zmniejszyć dawkę o 25-50%, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na pożądanym poziomie. Następnie należy rozważyć odpowiednie zmiany dawek leku.

Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) dawkę należy zmniejszyć o około 25% do 50%. Leczenie produktem Neorecormon powinno być okresowo wstrzymane w przypadku, gdy stężenie hemoglobiny jest większe niż 13 g/dl (8,1 mmol/l). Leczenie powinno być wznowione z zastosowaniem dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki, w momencie obniżenia stężenia hemoglobiny do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l) lub mniejszej.

Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększyło się o więcej niż 2 g/dl (1,3 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę leku o 25 do 50%.

Pacjenci powinni być starannie obserwowani, tak żeby ustalić najmniejszą dawkę produktu Neorecormon, która zapewni prawidłową kontrolę objawów niedokrwistości

Zastosowanie w celu zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych:
NeoRecormon stosuje się dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Jeśli wartość hematokrytu pozwala na pobranie krwi (tj. Ht ≥ 33%), NeoRecormon należy podać pod koniec pobierania krwi.
Przez cały czas stosowania preparatu hematokryt nie powinien przekraczać 48%.

Zespół lekarzy prowadzących powinien ustalić dawkę leku indywidualnie u każdego pacjenta, ponieważ zależy ona od wymaganej ilości krwi do autotransfuzji i wewnętrznej rezerwy krwinek czerwonych:
1. Ilość krwi wymagana do autotransfuzji zależy od przewidywanej utraty krwi, sposobu ewentualnego konserwowania krwi oraz od stanu ogólnego pacjenta.

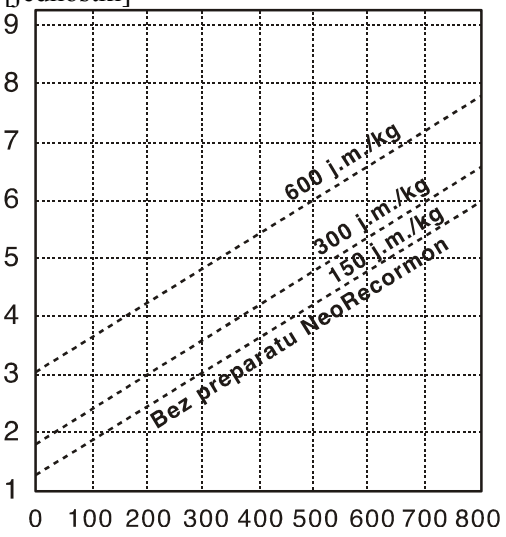
Krew należy zebrać w ilości pozwalającej na uniknięcie przetaczania pacjentowi krwi homologicznej.
Wymaganą ilość krwi autologicznej wyraża się w jednostkach; jedna jednostka na nomogramie odpowiada 180 ml krwinek czerwonych.

2. Możliwość pobrania krwi zależy przede wszystkim od objętości krwi pacjenta i początkowej wartości hematokrytu. Na podstawie obu wartości wylicza się wewnętrzną rezerwę krwinek czerwonych, według poniższego wzoru:

Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych = objętość krwi [ml] x (hematokryt - 33): 100
kobiety: objętość krwi [ml] = 41 [ml/kg) x masa ciała [kg] + 1200 [ml]
mężczyźni: objętość krwi [ml] = 44 [ml/kg] x masa ciała [kg] + 1600 [ml]
(masa ciała ≥ 45 kg)

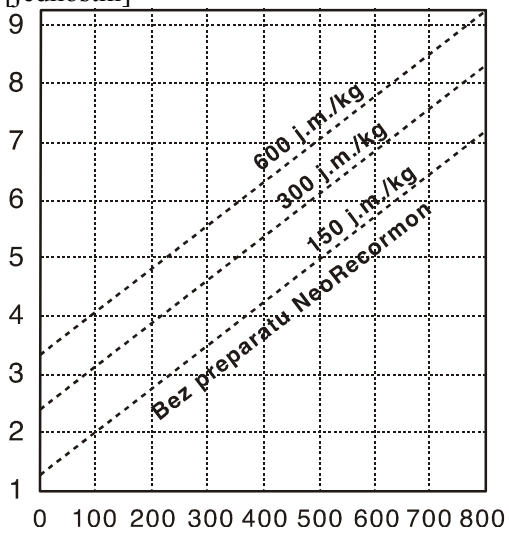
Na podstawie poniższych wykresów w zależności od ilości krwi wymaganej do autotransfuzji i od wewnętrznej rezerwy krwinek czerwonych u pacjenta można określić potrzebę stosowania oraz pojedynczą dawkę preparatu NeoRecormon.

Kobiety
Wymagana ilość krwi do autotransfuzji [jednostki]



Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych [ml]

Mężczyźni
Wymagana ilość krwi do autotransfuzji [jednostki]



Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych [ml]

Wyznaczoną w ten sposób pojedynczą dawkę należy podawać dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Maksymalna dawka nie może przekraczać 1200 j.m./kg masy ciała na tydzień.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

Podawanie preparatu NeoRecormon w celu "zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych" jest przeciwwskazane u pacjentów, którzy w miesiącu poprzedzającym leczenie przebyli zawał serca lub udar mózgu, u osób z niestabliną dławicą piersiową oraz u chorych o zwiększonym ryzyku wystąpienia zakrzepicy żył głębokich, np. z chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie.

NeoRecormon we wkładzie zawiera jako środek konserwujący alkohol benzylowy i z tego powodu nie wolno go podawać noworodkom i dzieciom w wieku poniżej 3 lat.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

NeoRecormon należy stosować ostrożnie w opornej na leczenie niedokrwistości z nadmiarem komórek blastycznych w fazie transformacji, w padaczce, przy podwyższonej liczbie płytek krwi, a także w przewlekłej niewydolności wątroby. Przed podaniem preparatu NeoRecormon należy wykluczyć niedobór kwasu foliowego i witaminy B_{12}, ponieważ niedobory te zmniejszają skuteczność leczenia.

Aby zapewnić skuteczną erytropoezę, u wszystkich pacjentów należy określić stężenie żelaza przed leczeniem i w jego trakcie. Może być niezbędne uzupełnianie żelaza, które należy prowadzić zgodnie z zaleceniami terapeutycznymi.

Poważne przeciążenie glinem z powodu leczenia niewydolności nerek może zmniejszać skuteczność preparatu NeoRecormon.

Wskazania do stosowania preparatu NeoRecormon należy określać indywidualnie u nie poddawanych dializie pacjentów ze stwardnieniem naczyń nerkowych, ponieważ nie można z całą pewnością wykluczyć nasilenia choroby nerek.

Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną, w tym również lekiem NeoRecormon, opisywano przypadki występowania wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej wywołanej obecnością przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie. Wykazano, że przeciwciała te reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami erytropetynowymi i u pacjentów, u których podejrzewana jest lub potwierdzona obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie nie należy zamieniać leku na NeoRecormon (patrz punkt 4.8).

W razie stwierdzenia paradoksalnego zmniejszenia stężenia hemoglobiny i ciężkiej niedokrwistości z małą liczbą retykulocytów należy natychmiast przerwać leczenie epoetyną oraz oznaczyć miano przeciwciał przeciwko erytropoetynie w surowicy pacjenta. U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, leczonych interferonem, rybawiryną i jednocześnie epoetyną obserwowano przypadki PRCA. Epoetyny nie są zarejestrowane do leczenia niedokrwistości w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* może wystąpić podwyższone ciśnienie tętnicze lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza w przypadkach szybkiego zwiększenia hematokrytu. Jeżeli podwyższonego ciśnienia tętniczego nie można skorygować farmakologicznie, zaleca się tymczasowe odstawienie preparatu NeoRecormon. Zwłaszcza na początku leczenia zaleca się regularne kontrole ciśnienia tętniczego, w tym pomiędzy dializami. Może wystąpić przełom nadciśnieniowy z objawami przypominającymi encefalopatię, wymagający bezzwłocznej pomocy lekarza i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe, przeszywające, bóle głowy o typie migrenowym, które mogą być objawem ostrzegawczym.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* podczas leczenia preparatem NeoRecormon, zwłaszcza podawanego drogą dożylną, może dojść do umiarkowanego (w zakresie normy), zależnego od dawki, zwiększenia liczby płytek krwi. Zwiększenie to przemija w miarę trwania leczenia. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi przez pierwsze 8 tygodni leczenia.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* nie należy utrzymywać wartości stężenia hemoglobiny większych od stężenia zalecanego w rozdziale 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu i ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie podawania czynników stymulujących erytropoezę (ESA) w celu osiągnięcia docelowych stężeń hemoglobiny większych niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).
Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści, związanych ze stosowaniem epoetyn, jeśli uzyskano wzrost wzrost stężenia hemoglobiny konieczny do kontrolowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczeń krwi.

Wpływ na rozrost nowotworu
Epoetyny są czynnikami wzrostu, które przede wszystkim stymulują wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni komórek wielu różnych nowotworów. Tak, jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu, istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost nowotworów. W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych, epoetyny nie wykazywały zwiększenia przeżycia lub zmniejszenia ryzyka rozwoju nowotworu u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą nowotworom.
W kontrolowanych badaniach klinicznych, stosowanie produktu Neorecormon i innych czynników stymulujących erytropoezę (ESA) wykazano:
- skrócenie czasu do rozwoju nowotworu u pacjentów z zaawansowanym nowotworem głowy i szyi, poddanych radioterapii, u których uzyskano docelowo stężenie hemoglobiny wieksze od 14 g/dl (8,7 mmol/l).
- skrócenie całkowitego okresu przeżycia i zwiększenie śmiertelności związanej z progresją choroby w czasie 4 miesięcy u pacjentek rakiem piersi z przerzutami otrzymujących chemioterapię, u których osiągnięto stężenie hemoglobiny 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- zwiększenie ryzyka zgonów przy docelowym steżeniu hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z nowotworami złośliwymi, nie otrzymujących chemioterapii ani radioterapii. Czynniki stymulujące erytropoezę (ESA) nie są wskazane do stosowania w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie wskaźnika ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

Może wystąpić podwyższenie ciśnienia tętniczego, które można leczyć farmakologicznie. Zaleca się w związku z tym systematyczne kontrolowanie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia pacjentów z nowotworami.

U chorych na nowotwory należy kontrolować, w regularnych odstępach czasu, liczbę płytek krwi oraz stężenie hemoglobiny.

U pacjentów przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji możliwe jest zwiększenie liczby płytek krwi, zwykle w granicach normy. W związku z tym zaleca się u tych pacjentów kontrolowanie liczby płytek krwi co najmniej raz w tygodniu. Jeśli liczba płytek przekroczy 150×10^9/l lub, jeśli jest większa od wartości prawidłowych, NeoRecormon należy odstawić.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w związku ze zwiększeniem wartości hematokrytu w wyniku leczenia preparatem NeoRecormon, często niezbędne jest zwiększenie dawki heparyny podczas hemodializy. Nieodpowiednia dawka heparyny może prowadzić do niedrożności systemu dializacyjnego.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek narażonych na zakrzep przetoki należy rozważyć wczesną kontrolę przetoki i profilaktykę zakrzepów, np. przez podawanie kwasu acetylosalicylowego.

Podczas stosowania preparatu NeoRecormon należy regularnie kontrolować stężenie potasu i fosforanów w surowicy. Doniesiono o zwiększeniu stężenia potasu u kilku pacjentów z mocznicą, otrzymujących NeoRecormon, jednak przyczyna nie została ustalona. Jeśli podczas leczenia stężenie potasu zwiększy się, należy rozważyć przerwanie podawania preparatu NeoRecormon do czasu uzyskania normalizacji jego stężenia w surowicy.

W przypadku stosowania preparatu NeoRecormon u pacjentów przygotowywanych do autotransfuzji, należy przestrzegać zasad ogólnie przyjętych w krwiodawstwie, w szczególności:

- pobranie krwi dopuszczalne jest tylko u pacjentów, u których hematokryt jest ≥ 33% (stężenie hemoglobiny ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l]);
- pobierając krew od pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg należy zachować szczególne środki ostrożności;
- jednorazowo nie należy pobierać więcej niż około 12% obliczonej objętości krwi pacjenta.

Leczenie preparatem NeoRecormon powinno być stosowane tylko u pacjentów, u których szczególnie ważne jest uniknięcie przetaczania krwi homologicznej; zawsze należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści podczas przetaczania krwi homologicznej.

Zastosowanie leku u zdrowych osób może prowadzić do nadmiernego zwiększenia wartości hematokrytu. Następstwem mogą być zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Preparat NeoRecormon zawiera do 0,5 mg fenyloalaniny/na fiolkę jako substancję pomocniczą. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z ciężkimi postaciami fenyloketonurii.

NeoRecormon we wkładzie zawiera do 4 mg alkoholu benzylowego, który może powodować zatrucia i reakcje rzekomoanafilaktyczne u noworodków i dzieci w wieku poniżej 3 lat.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdym wkładzie, co w zasadzie oznacza: wolny od jonów sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Dotychczasowe doświadczenia kliniczne nie wykazały interakcji preparatu NeoRecormon z innymi produktami leczniczymi.
W badaniach na zwierzętach wykazano, że epoetyna beta nie nasila toksycznego działania na szpik takich cytostatycznych produktów leczniczych cytostatyków, jak etopozyd, cisplatyna, cyklofosfamid i fluorouracyl.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania epoetyny beta w czasie ciąży.
Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz 5.3).
Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

NeoRecormon nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Na podstawie wyników badań klinicznych, obejmujących 1725 chorych, szacuje się, że u około 8% pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon wystąpią objawy niepożądane.

- <u>Pacjenci z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek</u>

Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas stosowania preparatu NeoRecormon jest podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilenie się istniejącego wcześniej nadciśnienia, zwłaszcza w przypadku szybkiego narastania wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4). Może dojść do przełomu nadciśnieniowego z objawami podobnymi do encefalopatii (tj. bóle głowy, zaburzenia świadomości, zaburzenia czuciowo-ruchowe takie jak: zaburzenia mowy lub niestabilny chód, aż do drgawek kloniczno-tonicznych); zmiany takie mogą wystąpić także u pojedynczych chorych z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym (patrz punkt 4.4).

Mogą pojawić się zakrzepy przetoki, zwłaszcza u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub z powikłaniami w obrębie przetoki (np. zwężeniem, tętniakiem), patrz punkt 4.4. W większości przypadków obserwuje się zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy z równoczesnym zwiększeniem wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4). Dodatkowo, w pojedynczych przypadkach obserwowano przemijające zwiększenie stężenia potasu i fosforanów w surowicy (patrz punkt 4.4).

W pojedynczych przypadkach zgłaszano występowanie wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA), spowodowanej przez neutralizujące przeciwciała przeciw erytropoetynie, powstające w związku z leczeniem preparatem NeoRecormon. W przypadku rozpoznania tego powikłania konieczne jest odstawienie preparatu NeoRecormon, przy czym nie należy zastępować tego leku innym białkiem erytropoetycznym (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	**Działanie niepożądane leku**	**Częstość występowania**
Zaburzenia naczyń	Przełom nadciśnieniowy Nadciśnienie tętnicze	Niezbyt często (>0,1%, <1%) Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zakrzepica przetoki Nadpłytkopwość	Rzadko (>0,01%, <0,1%) Bardzo rzadko (<0,01%)

- Pacjenci z chorobą nowotworową

U pacjentów leczonych epoetyną beta często stwierdza się bóle głowy i nadciśnienie tętnicze, które można leczyć farmakologicznie (>1%, <10%) (patrz punkt 4.4).

U niektórych pacjentów obserwuje się zmniejszenie stężenia żelaza w surowicy (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych wykazano zwiększoną częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami złośliwymi leczonych preparatem NeoRecormon w porównaniu do nieleczonych pacjentów z grupy kontrolnej lub pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon częstość ta wynosi 7 % w porównaniu do 4 % u pacjentów z grupy kontrolnej; nie wiąże się to ze zwiększeniem śmiertelności z powodu powikłań zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	**Działanie niepożądane leku**	**Częstość występowania**
Zaburzenia naczyń	Nadciśnienie tętnicze	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Incydent zakrzepowo-zatorowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

- Pacjenci zakwalifikowani do autologicznego przetoczenia krwi

Donoszono, że u pacjentów zakwalifikowanych do autologicznego przetoczenia krwi występuje nieco zwiększona częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych. Jednak nie stwierdzono związku przyczynowo-skutkowego z leczeniem preparatem NeoRecormon.

W badaniach prowadzonych pod kontrolą placebo przemijający niedobór żelaza był częstszy u pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon niż u pacjentów z grup kontrolnych (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	**Działanie niepożądane leku**	**Częstość występowania**
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

- Wszystkie wskazania

Rzadko (≥ 1/10 000 do ≤ 1 000) mogą wystąpić związane z leczeniem epoetyną beta reakcje skórne, takie jak wysypka, świąd, pokrzywka lub odczyn w miejscu wstrzyknięcia. W bardzo rzadkich przypadkach (≤ 1/10 000) opisywano reakcje rzekomoanafilaktyczne związane z leczeniem epoetyną beta. W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano jednak zwiększenia częstości występowania reakcji nadwrażliwości.
W bardzo rzadkich przypadkach (≤ 1/10 000), szczególnie na początku leczenia, obserwowano związane z leczeniem epoetyną beta objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze, bóle głowy, bóle kończyn, złe samopoczucie i (lub) bóle kości. Objawy te mają zazwyczaj niewielkie lub umiarkowane nasilenie i ustępują po kilku godzinach lub kilku dniach.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny preparatu NeoRecormon jest bardzo szeroki. Nie obserwowano objawów zatrucia nawet, gdy stężenia leku w surowicy były bardzo duże.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości; kod ATC: B03XA

Epoetyna beta ma identyczny skład aminokwasowy i węglowodanowy jak erytropoetyna izolowana z moczu chorych na niedokrwistość.
Erytropoetyna jest glikoproteiną pobudzającą tworzenie się erytrocytów z komórek prekursorowych. Jest czynnikiem pobudzającym mitozę i hormonem odpowiedzialnym za różnicowanie się komórek.

Skuteczność biologiczną epoetyny beta po podaniu dożylnym i podskórnym wykazano w wielu modelach zwierzęcych *in vivo* (na szczurach zdrowych i z mocznicą, myszach z policytemią oraz psach). Po podaniu epoetyny beta zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów, a także zwiększa się wbudowywanie żelaza ^{59}Fe.

In vitro, po inkubacji z epoetyną beta, wykazano zwiększenie wbudowywania ^{3}H-tymidyny do erytroidalnych komórek jądrzastych śledziony (w hodowli komórek śledziony mysiej).
W badaniach na hodowlach komórek szpiku ludzkiego wykazano, że epoetyna beta swoiście pobudza erytropoezę i nie wywiera wpływu na powstawanie krwinek białych. Nie wykazano, aby epoetyna beta działała cytotoksycznie na komórki szpiku kostnego lub na komórki skóry człowieka.

Jednorazowa dawka epoetyny beta nie powodowała zmian w zachowaniu, ani aktywności ruchowej myszy i nie wpływała na czynność układu krążenia i układu oddechowego psów.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu różnych komórek nowotworowych.

Przeżywalność i progresję guzów oceniano w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów; cztery z tych badań były podwójnie zaślepione i kontrolowane za pomocą placebo, a jedno było badaniem otwartym. Do dwóch badań rekrutowano pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12–14 g/dl. W badaniu otwartym nie zaobserwowano różnic w przeżywalności ogólnej pomiędzy pacjentami leczonymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką i pacjentami z grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych placebo współczynniki ryzyka względnego dla przeżywalności ogólnej wynosiły od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost umieralności wśród pacjentów, u których występowała niedokrwistość związaną z chorobą nowotworową i, otrzymujących rekombinowaną erytropoetynę ludzką, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Ogólne wyniki tych badań dotyczące przeżywalności nie dawały się w sposób zadowalający wyjaśnić różnicami w częstości występowania zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami otrzymującymi rekombinowaną erytropoetynę ludzką i pacjentami z grup kontrolnych.

Metaanaliza oparta na danych jednostkowych, zawierajaca dane ze wszystkich 12 kontrolowanych badań klinicznych z udziałem pacjentów onkologicznych z niedokrwistością leczonych produktem Neorecormon (n=2301) wykazała ogólny czynnik ryzyka określajacego czas przeżycia 1,13 z korzyścią dla grupy kontrolnej (95%, CI 0,87;1,46). W grupie pacjentów z hemoglobiną na poziomie ≤ 10 g/l (n=899), czynnik ryzyka określajacego czas przeżycia wyniósł 0,98 (95%, CI 0,68 do1,40). Relatywnie zwiększone ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych było obserwowane w całym zakresie populacji w badaniach (RR 1,62; 95%, CI 1,13; 2,31).

Przeprowadzono analizę w grupie pacjentów liczącej ponad 13 900 chorych z nowotworem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemio- i radioterapią oraz nieleczonych), uczesniczących w 53 kontrolowanych badaniach z użyciem kilku epoetyn. Metaanaliza dotycząca całkowitego przeżycia pacjentów wykazała, że współczynnik ryzyka wynosi 1,06 na korzyść grupy kontrolnej (95%CI: 1,00; 1,12; 53 badania w grupie 13 933 pacjentów). W grupie pacjentów z nowotworem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka wynosił 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 badań w grupie 10 441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie zwiększone ryzyko względne zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną (patrz punkt 4.4).

Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną bardzo rzadko obserwowano pojawienie się przeciwciał neutralizujących erytropoetynę z lub bez towarzyszącej wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyczne przeprowadzone u zdrowych ochotników oraz pacjentów z mocznicą wykazały, że okres półtrwania podanej dożylnie epoetyny beta wynosi 4 do 12 godzin, zaś jej objętość dystrybucji równa jest 1 do 2 krotnej objętości osocza. Analogiczne wyniki uzyskano w doświadczeniach na szczurach z mocznicą i zdrowych.

Po podskórnym podaniu epoetyny beta pacjentom z mocznicą, przedłużone wchłanianie prowadzi do powstania plateau stężenia w surowicy, a maksymalne stężenie osiągane jest średnio po 12 - 28 godzinach. Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu podskórnym jest dłuższy niż po podaniu dożylnym i wynosi średnio 13 - 28 godzin.

Biodostępność epoetyny beta podanej podskórnie wynosi 23 - 42% w porównaniu do podania dożylnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.
W badaniach działania rakotwórczego homologicznej erytropoetyny u myszy nie zaobserwowano żadnych zjawisk wskazujących na możliwość proliferacji lub rozrostu nowotworowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Liofilizat:
Mocznik,
Sodu chlorek,
Polisorbat 20,
Sodu diwodorofosforan,
Disodu wodorofosforan
Wapnia chlorek,
Glicyna,
L-leucyna,
L-izoleucyna,
L-treonina,
L-kwas glutaminowy,
L-fenyloalanina
Rozpuszczalnik:
Alkohol benzylowy,
Chlorek benzalkoniowy,
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

NeoRecormon we wkładzie należy podawać tylko przy użyciu wstrzykiwacza Reco-Pen. Wobec braku badań niezgodności farmaceutycznych, leku nie powinno mieszać się z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres trwałości

2 lata
Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność odtworzonego roztworu przez jeden miesiąc w temperaturze 2°C - 8°C. Z mikrobiologicznego punktu widzenia, po otwarciu, odtworzony roztwór może być przechowywany przez maksymalnie jeden miesiąc w temperaturze 2°C - 8°C. Za inne niż ww. czas i warunki przechowywania odpowiedzialna jest osoba stosujaca lek.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2˚C – 8˚C).

Przechowywać wkład w tekturowym opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

W celu ambulatoryjnego podawania leku, pacjent może jednorazowo wyjąć wkład do wstrzykiwacza Reco-Pen z lodówki i przechowywać go w temperaturze pokojowej (do 25°C) nie dłużej niż 5 dni.
Po włożeniu wkładu do wstrzykiwacza Reco-Pen chłodzenie można przerwać tylko w celu podania preparatu.

W celu zapoznania się z warunkami przechowywania przygotowanego roztworu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Liofilizat (60 000 j.m.) i rozpuszczalnik (1 ml) do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań w dwukomorowym wkładzie do wstrzykiwacza Reco-Pen (ze szkła typu I) z przednią powierzchnią wykonaną z gumy, której jakość jest odpowiednia dla produktów farmaceutycznych, a tłoki z gumy tefonizowanej.
Wielkość opakowań to 1 lub 3 wkłady.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

NeoRecormon w dwukomorowym wkładzie zawiera liofilizat do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i zakonserwowany rozpuszczalnik. Roztwór gotowy do użycia powstaje po włożeniu wkładu do wstrzykiwacza Reco-Pen. Wcześniej do wstrzykiwacza Reco-Pen należy przymocować igłę. Podany może być tylko roztwór leku, który jest przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny i bez widocznych cząstek.

Należy ściśle przestrzegać instrukcji użytkowania wstrzykiwacza Reco-Pen.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usuną w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/039 - 040

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lipca 1997
Data przedłużenia pozwolenia: 16 lipca 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 500 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułkostrzykawka zawiera w 0,3 ml roztworu do wstrzykiwań 500 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 4,15 mikrogramom epoetyny beta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny).
Jeden ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 1 667 j.m. epoetyny beta.

* wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO)

Substancje pomocnicze:
Fenyloalanina (do 0,3 mg w 1 ampułkostrzykawce)
Sód (mniej niż 1 mmol w 1 ampułkostrzykawce)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Bezbarwny, przezroczysty do lekko opalizującego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawowej niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek u dorosłych i dzieci .
- Zapobieganie niedokrwistości wcześniaków u dzieci z masą urodzeniową od 750 g do 1500 g, urodzonych przed 34 tygodniem ciąży.
- Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).
- Zwiększenie liczby autologicznych krwinek czerwonych u osób przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji.
  W tym wskazaniu należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość powikłań zakrzepowo-zatorowych. Leczenie wskazane jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina 10-13 g/dl [6,21-8,07 mmol/l], bez niedoboru żelaza), jeśli nie ma możliwości przechowania wystarczającej ilości krwi własnej, zaś przewidziany planowany zabieg chirurgiczny wymaga przetoczenia znacznej objętości krwi (4 lub więcej jednostek przetoczeniowych u kobiet i 5 lub więcej u mężczyzn).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem NeoRecormon powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w prowadzeniu chorych ze stanami wymienionymi we wskazaniach. Ponieważ opisywano pojedyncze przypadki reakcji rzekomoanafilaktycznych, zaleca się, aby pierwszą dawkę leku podać pod kontrolą lekarza.
NeoRecormon w ampułkostrzykawce jest gotowy do użycia. Można wstrzyknąć wyłącznie tylko roztwór leku, który jest przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny i bez widocznych cząstek.

NeoRecormon w ampułkostrzykawce jest jałowy lecz nie zawiera środków konserwujących. W żadnym przypadku nie wolno używać strzykawki do podania więcej niż jednej dawki leku; produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Leczenie pacjentów dorosłych i dzieci z objawową niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek:
Objawy i następstwa niedokrwistości różnią się w zależności od wieku, płci, ogólnego nasilenia choroby. Z tego powodu niezbędna jest indywidualna ocena lekarska każdego pacjenta i przebiegu jego choroby. NeoRecormon powinien być podawany podskórnie lub dożylnie, tak aby zwiększyć stężenie hemoglobiny nie wiecej niż do 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów nie poddawanych hemodializie lepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć nakłuwania żył obwodowych. Wstrzyknięcie dożylne powinno trwać około 2 minut i można je wykonać np. u pacjentów hemodializowanych przez przetokę tętniczo-żylną pod koniec dializy.

Różnice pomiędzy pacjentami powodują, że w indywdualnych przypadkach mogą być pożądane indywidualne wartości docelowe hemoglobiny, poniżej lub powyżej wartości opisanych. Zróżnicowanie wartości hemoglobiny powinno być osiągane poprzez dobór dawki leku oraz z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości hemoglobiny pomiędzy 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Powinno się unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Wskazówki dotyczące odpowiedniego dobierania dawki leku gdy stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl są przedstawione poniżej.

Powinno się unikać wzrostu stężenia hemoglobiny wiekszego niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w czasie 4 tygodni. Jeśli taki przypadek się zdarzy, powinno się zmienić odpowiednio dawkę leku według poniższego opisu. Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciagu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny zwiększa się i osiaga wartość 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal zwieksza się, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki.

Pacjenci powinni być starannie obserwowani, tak żeby ustalić najmniejszą dawkę produktu Neorecormon, która zapewni prawidłową kontrolę objawów niedokrwistości.

U pacjentów z nadciśnieniem lub chorobami układu sercowo-naczyniowego, naczyń mózgowych lub obwodowych, tygodniowe zwiększenie stężenia hemoglobiny i docelową wartość hemoglobiny należy ustalać indywidualnie, biorąc pod uwagę stan kliniczny.

Leczenie preparatem NeoRecormon składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania wartości hematokrytu
- Podawanie podskórne:
  Dawka początkowa wynosi 20 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Dawkę można zwiększać, co 4 tygodnie o 20 j.m../kg mc. 3 razy w tygodniu, jeśli wzrost stężenia hemoglobiny jest niewystarczający (<0,25 g/dl na tydzień).
  Dawkę tygodniową można podzielić na dawki podawane codziennie.
- Podawanie dożylne:
  Dawka początkowa wynosi 40 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Po 4 tygodniach dawkę można zwiększyć do 80 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu, następnie w razie potrzeby dawkę można zwiększyć o 20 j.m./kg, trzy razy w tygodniu, w odstępach miesięcznych.

Nie wolno podawać dawki większej niż 720 j.m./kg masy ciała na tydzień, zarówno dożylnie jak i podskórnie.

2. Faza podtrzymywania wartości hematokrytu
W celu utrzymania wartości hemoglobiny między 10 a 12 g/dl początkowo dawkę redukuje się do połowy dawki stosowanej wcześniej. Następnie co 1 lub 2 tygodnie ustala się dawkę indywidualnie dla każdego pacjenta (dawka podtrzymująca).

W przypadku podawania podskórnego dawkę tygodniową można podać w jednym wstrzyknięciu raz w tygodniu lub podzielić na 3 do 7 podań w tygodniu. U pacjentów, u których uzyskano stabilną wartość hematokrytu podczas podawania preparatu NeoRecormon jeden raz w tygodniu, możliwe jest podawanie w jednym wstrzyknięciu co dwa tygodnie. W takim przypadku może być konieczne zwiększenie dawki.

Wyniki badań klinicznych u dzieci wskazują, że dawka lecznicza preparatu NeoRecormon jest na ogół tym większa, im młodszy jest pacjent. Mimo to, u dzieci należy stosować zalecany wyżej schemat dawkowania, ponieważ nie można przewidzieć indywidualnej reakcji na lek.

Leczenie preparatem NeoRecormon jest leczeniem długotrwałym. Niemniej jednak można je przerwać, w razie konieczności, w każdej chwili. Dane dotyczące schematu dawkowania jeden raz w tygodniu oparte są na badaniach obejmujących okres 24 tygodni terapii.

Zapobieganie niedokrwistości wcześniaków:
Roztwór leku podaje się podskórnie w dawce 250 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu. Leczenie preparatem NeoRecormon należy rozpocząć tak szybko, jak to możliwe, najlepiej w 3. dniu życia. Korzyści z podania preparatu NeoRecormon u wcześniaków, którym wcześniej przetoczono krew, prawdopodobnie będą mniejsze niż u dzieci, którym krwi nie przetaczano. Leczenie powinno trwać 6 tygodni.

Leczenie objawowej niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej:
Pacjentom z niedokrwistością (to znaczy stężenie hemoglobiny ≤10 g/dl (6,2 mmol/l)) przygotowany roztwór leku podaje się podskórnie. Objawy i następstwa niedokrwistości różnią się w zależności od wieku, płci, ogólnego nasilenia choroby. Z tego powodu niezbędna jest indywidualna ocena lekarska każdego pacjenta i przebiegu jego choroby.

Dawka tygodniowa może być podawana w postaci jednego wstrzyknięcia na tydzień lub w dawkach podzielonych, podawanych 3 do 7 razy w tygodniu.

Zalecana dawka początkowa wynosi 30 000 j.m. na tydzień (co odpowiada około 450 j.m./kg masy ciała na tydzień, w przeliczeniu na przeciętną masę ciała).

Z powodu różnic między pacjentami obserwuje się indywidualnie osiagane stężenia hemoglobiny dla danego pacjenta, poniżej lub powyżej pożądanej wartości. Ta różnorodność uzyskanych stężeń hemoglobiny powinna być korygowana dawką produktu, tak by docelowe stężenie hemoglobiny mieściło się w zakresie 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej znajduje się przewodnik dotyczący korygowania dawek w przypadku przekroczenia wartości stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l)

Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), dotychczasowe dawkowanie należy utrzymać. Jeśli stężenie hemoglobiny nie zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), należy rozważyć podwojenie tygodniowej dawki leku. Jeśli po 8 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny nie zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), uzyskanie odpowiedzi jest mało prawdopodobne i należy przerwać podawanie leku.
Leczenie należy kontynuować do 4 tygodni od zakończenia chemioterapii.

Dawka maksymalna nie powinna przekraczać 60 000 j.m. tygodniowo.

Po osiągnięciu u pacjenta celu terapeutycznego należy zmniejszyć dawkę o 25-50%, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na pożądanym poziomie. Następnie należy rozważyć odpowiednie zmiany dawek leku.

Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) dawkę należy zmniejszyć o około 25% do 50%. Leczenie produktem Neorecormon powinno być okresowo wstrzymane w przypadku, gdy stężenie hemoglobiny jest większe niż 13 g/dl (8,1 mmol/l). Leczenie powinno być wznowione z zastosowaniem dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki, w momencie obniżenia stężenia hemoglobiny do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l) lub mniejszej.

Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększyło się o więcej niż 2 g/dl (1,3 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę leku o 25 do 50%.

Pacjenci powinni być starannie obserwowani, tak żeby ustalić najmniejszą dawkę produktu Neorecormon, która zapewni prawidłową kontrolę objawów niedokrwistości

Zastosowanie w celu zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych:
Roztwór preparatu podaje się dożylnie (przez około 2 minuty) lub podskórnie. NeoRecormon stosuje się dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Jeśli wartość hematokrytu pozwala na pobranie krwi (tj. Ht ≥ 33%), NeoRecormon należy podać pod koniec pobierania krwi.
Przez cały czas stosowania preparatu hematokryt nie powinien być większy niż 48%.

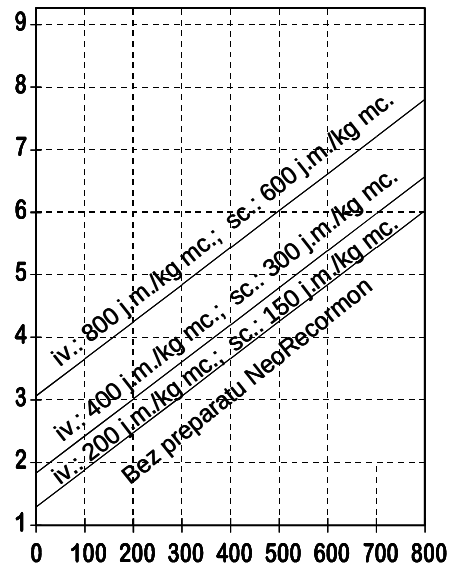
Zespół lekarzy prowadzących powinien ustalić dawkę leku indywidualnie u każdego pacjenta, ponieważ zależy ona od wymaganej ilości krwi do autotransfuzji i wewnętrznej rezerwy krwinek czerwonych:

1. Ilość krwi wymagana do autotransfuzji zależy od przewidywanej utraty krwi, sposobu ewentualnego konserwowania krwi oraz od stanu ogólnego pacjenta.
   Krew należy zebrać w ilości pozwalającej na uniknięcie przetaczania pacjentowi krwi homologicznej.
   Wymaganą ilość krwi autologicznej wyraża się w jednostkach; jedna jednostka na nomogramie odpowiada 180 ml krwinek czerwonych.
2. Możliwość pobrania krwi zależy przede wszystkim od objętości krwi pacjenta i początkowej wartości hematokrytu. Na podstawie obu wartości wylicza się wewnętrzną rezerwę krwinek czerwonych, według poniższego wzoru:

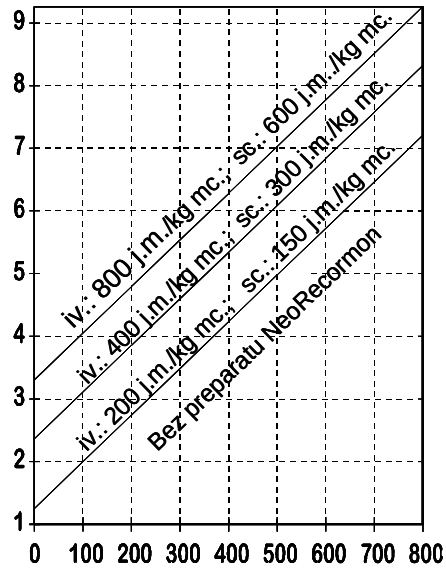
   Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych = objętość krwi [ml] x (hematokryt - 33) : 100
   kobiety: objętość krwi [ml] = 41 [ml/kg) x masa ciała [kg] + 1200 [ml]
   mężczyźni: objętość krwi [ml] = 44 [ml/kg] x masa ciała [kg] + 1600 [ml]
   (masa ciała ≥ 45 kg)

Na podstawie poniższych wykresów w zależności od ilości krwi wymaganej do autotransfuzji i od wewnętrznej rezerwy krwinek czerwonych u pacjenta można określić potrzebę stosowania oraz pojedynczą dawkę preparatu NeoRecormon.

Kobiety Wymagana ilość krwi do autotransfuzji [jednostki]	Mężczyźni Wymagana ilość krwi do autotransfuzji [jednostki]



Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych [ml]



Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych [ml]

Wyznaczoną w ten sposób pojedynczą dawkę należy podawać dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Maksymalna dawka podawana dożylnie nie może być większa niż 1600 j.m./kg masy ciała w ciągu tygodnia, a podawana podskórnie 1200 j.m./kg na tydzień.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

Podawanie preparatu NeoRecormon w celu "zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych" jest przeciwwskazane u pacjentów, którzy w miesiącu poprzedzającym leczenie przebyli zawał serca lub udar mózgu, u osób z niestabliną dławicą piersiową oraz u chorych o zwiększonym ryzyku wystąpienia zakrzepicy żył głębokich, np. z chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

NeoRecormon należy stosować ostrożnie w opornej na leczenie niedokrwistości z nadmiarem komórek blastycznych w fazie transformacji, w padaczce, przy podwyższonej liczbie płytek krwi, a także w przewlekłej niewydolności wątroby. Przed podaniem preparatu NeoRecormon należy wykluczyć niedobór kwasu foliowego i witaminy B_{12}, ponieważ niedobory te zmniejszają skuteczność leczenia.

Aby zapewnić skuteczną erytropoezę, u wszystkich pacjentów należy określić stężenie żelaza przed leczeniem i w jego trakcie. Może być niezbędne uzupełnianie żelaza, które należy prowadzić zgodnie z zaleceniami terapeutycznymi.

Poważne przeciążenie glinem z powodu leczenia niewydolności nerek może zmniejszać skuteczność preparatu NeoRecormon.

Wskazania do stosowania preparatu NeoRecormon należy określać indywidualnie u nie poddawanych dializie pacjentów ze stwardnieniem naczyń nerkowych, ponieważ nie można z całą pewnością wykluczyć nasilenia choroby nerek.

Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną, w tym również lekiem NeoRecormon, opisywano przypadki występowania wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej wywołanej obecnością przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie. Wykazano, że przeciwciała te reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami erytropetynowymi i u pacjentów, u których podejrzewana

jest lub potwierdzona obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie nie należy zamieniać leku na NeoRecormon (patrz punkt 4.8).

W razie stwierdzenia paradoksalnego zmniejszenia stężenia hemoglobiny i ciężkiej niedokrwistości z małą liczbą retykulocytów należy natychmiast przerwać leczenie epoetyną oraz oznaczyć miano przeciwciał przeciwko erytropoetynie w surowicy pacjenta. U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, leczonych interferonem, rybawiryną i jednocześnie epoetyną obserwowano przypadki PRCA. Epoetyny nie są zarejestrowane do leczenia niedokrwistości w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* może wystąpić podwyższone ciśnienie tętnicze lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza w przypadkach szybkiego zwiększenia hematokrytu. Jeżeli podwyższonego ciśnienia tętniczego nie można skorygować farmakologicznie, zaleca się tymczasowe odstawienie preparatu NeoRecormon. Zwłaszcza na początku leczenia zaleca się regularne kontrole ciśnienia tętniczego, w tym pomiędzy dializami. Może wystąpić przełom nadciśnieniowy z objawami przypominającymi encefalopatię, wymagający bezzwłocznej pomocy lekarza i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe, przeszywające, bóle głowy o typie migrenowym, które mogą być objawem ostrzegawczym.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* podczas leczenia preparatem NeoRecormon, zwłaszcza podawanego drogą dożylną, może dojść do umiarkowanego (w zakresie normy), zależnego od dawki, zwiększenia liczby płytek krwi. Zwiększenie to przemija w miarę trwania leczenia. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi przez pierwsze 8 tygodni leczenia.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* nie należy utrzymywać wartości stężenia hemoglobiny większych od stężenia zalecanego w rozdziale 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu i ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie podawania czynników stymulujących erytropoezę (ESA) w celu osiągnięcia docelowych stężeń hemoglobiny większych niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).
Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści związanych ze stosowaniem epoetyn, jeśli uzyskano wzrost wzrost stężenia hemoglobiny konieczny do kontrolowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczeń krwi.

U wcześniaków może dochodzić do nieznacznego zwiększenia liczby płytek krwi, zwłaszcza u dzieci przed 12. – 14. dniem życia, dlatego też należy regularnie kontrolować liczbę płytek krwi.

Wpływ na rozrost nowotworu
Epoetyny są czynnikami wzrostu, które przede wszystkim stymulują wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni komórek wielu różnych nowotworów. Tak, jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu, istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost nowotworów. W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych, epoetyny nie wykazywały zwiększenia przeżycia lub zmniejszenia ryzyka rozwoju nowotworu u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą nowotworom..
W kontrolowanych badaniach klinicznych, stosowanie produktu Neorecormon i innych czynników stymulujących erytropoezę (ESA) wykazano:
- skrócenie czasu do rozwoju nowotworu u pacjentów z zaawansowanym nowotworem głowy i szyi, poddanych radioterapii, u których uzyskano docelowo stężenie hemoglobiny wieksze od 14 g/dl (8,7 mmol/l).
- skrócenie całkowitego okresu przeżycia i zwiększenie śmiertelności związanej z progresją choroby w czasie 4 miesięcy u pacjentek rakiem piersi z przerzutami otrzymujących chemioterapię, u których osiągnięto stężenie hemoglobiny 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- zwiększenie ryzyka zgonów przy docelowym steżeniu hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z nowotworami złośliwymi, nie otrzymujących chemioterapii ani radioterapii. Czynniki stymulujące erytropoezę (ESA) nie są wskazane do stosowania w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie wskaźnika ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

Może wystąpić podwyższenie ciśnienia tętniczego, które można leczyć farmakologicznie. Zaleca się w związku z tym systematyczne kontrolowanie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia pacjentów z nowotworami.

U chorych na nowotwory należy kontrolować, w regularnych odstępach czasu, liczbę płytek krwi oraz stężenie hemoglobiny.

U pacjentów przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji możliwe jest zwiększenie liczby płytek krwi, zwykle w granicach normy. W związku z tym zaleca się u tych pacjentów kontrolowanie liczby płytek krwi co najmniej raz w tygodniu. Jeśli liczba płytek przekroczy 150 x 10^9/l lub, jeśli jest większa od wartości prawidłowych, NeoRecormon należy odstawić.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w związku ze zwiększeniem wartości hematokrytu w wyniku leczenia preparatem NeoRecormon, często niezbędne jest zwiększenie dawki heparyny podczas hemodializy. Nieodpowiednia dawka heparyny może prowadzić do niedrożności systemu dializacyjnego.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek narażonych na zakrzep przetoki należy rozważyć wczesną kontrolę przetoki i profilaktykę zakrzepów, np. przez podawanie kwasu acetylosalicylowego.

Podczas stosowania preparatu NeoRecormon należy regularnie kontrolować stężenie potasu i fosforanów w surowicy. Doniesiono o zwiększeniu stężenia potasu u kilku pacjentów z mocznicą, otrzymujących NeoRecormon, jednak przyczyna nie została ustalona. Jeśli podczas leczenia stężenie potasu zwiększy się, należy rozważyć przerwanie podawania preparatu NeoRecormon do czasu uzyskania normalizacji jego stężenia w surowicy.

W przypadku stosowania preparatu NeoRecormon u pacjentów przygotowywanych do autotransfuzji, należy przestrzegać zasad ogólnie przyjętych w krwiodawstwie, w szczególności:
- pobranie krwi dopuszczalne jest tylko u pacjentów, u których hematokryt jest ≥ 33% (stężenie hemoglobiny ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l]);
- pobierając krew od pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg należy zachować szczególne środki ostrożności;
- jednorazowo nie należy pobierać więcej niż około 12% obliczonej objętości krwi pacjenta.

Leczenie preparatem NeoRecormon powinno być stosowane tylko u pacjentów, u których szczególnie ważne jest uniknięcie przetaczania krwi homologicznej; zawsze należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści podczas przetaczania krwi homologicznej.

Zastosowanie leku u zdrowych osób może prowadzić do nadmiernego zwiększenia wartości hematokrytu. Następstwem mogą być zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Jedna ampułkostrzykawka preparatu NeoRecormon zawiera do 0,3 mg fenyloalaniny jako substancji pomocniczej. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z ciężkimi postaciami fenyloketonurii.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej ampułkostrzykawce, co w zasadzie oznacza: wolny od jonów sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Dotychczasowe doświadczenia kliniczne nie wykazały interakcji preparatu NeoRecormon z innymi produktalmi leczniczymi.
W badaniach na zwierzętach wykazano, że epoetyna beta nie nasila toksycznego działania na szpik takich cytostatycznych produktów leczniczych, jak etopozyd, cisplatyna, cyklofosfamid i fluorouracyl.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania epoetyny beta w czasie ciąży.
Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz 5.3).
Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

NeoRecormon nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Na podstawie wyników badań klinicznych, obejmujących 1725 chorych, szacuje się, że u około 8% pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon wystąpią objawy niepożądane.

- Pacjenci z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek

Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas stosowania preparatu NeoRecormon jest podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilenie się istniejącego wcześniej nadciśnienia, zwłaszcza w przypadku szybkiego narastania wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4). Może dojść do przełomu nadciśnieniowego z objawami podobnymi do encefalopatii (tj. bóle głowy, zaburzenia świadomości, zaburzenia czuciowo-ruchowe takie jak: zaburzenia mowy lub niestabilny chód, aż do drgawek kloniczno-tonicznych); zmiany takie mogą wystąpić także u pojedynczych chorych z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym (patrz punkt 4.4).

Mogą pojawić się zakrzepy przetoki, zwłaszcza u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub z powikłaniami w obrębie przetoki (np. zwężeniem, tętniakiem), patrz punkt 4.4. W większości przypadków obserwuje się zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy z równoczesnym zwiększeniem wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4). Dodatkowo, w pojedynczych przypadkach obserwowano przemijające zwiększenie stężenia potasu i fosforanów w surowicy (patrz punkt 4.4).

W pojedynczych przypadkach zgłaszano występowanie wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA), spowodowanej przez neutralizujące przeciwciała przeciw erytropoetynie, powstające w związku z leczeniem preparatem NeoRecormon. W przypadku rozpoznania tego powikłania konieczne jest odstawienie preparatu NeoRecormon, przy czym nie należy zastępować tego leku innym białkiem erytropoetycznym (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia naczyń	Przełom nadciśnieniowy Nadciśnienie tętnicze	Niezbyt często (>0,1%, <1%) Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zakrzepica przetoki Nadpłytkopwość	Rzadko (>0,01%, <0,1%) Bardzo rzadko (<0,01%)

- Pacjenci z chorobą nowotworową

U pacjentów leczonych epoetyną beta często stwierdza się bóle głowy i nadciśnienie tętnicze, które można leczyć farmakologicznie (>1%, <10%) (patrz punkt 4.4).

U niektórych pacjentów obserwuje się zmniejszenie stężenia żelaza w surowicy (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych wykazano zwiększoną częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami złośliwymi leczonych preparatem NeoRecormon w porównaniu do nieleczonych pacjentów z grupy kontrolnej lub pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon częstość ta wynosi 7 % w porównaniu do 4 % u pacjentów z grupy kontrolnej; nie wiąże się to ze zwiększeniem śmiertelności z powodu powikłań zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia naczyń	Nadciśnienie tętnicze	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Incydent zakrzepowo-zatorowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

- Pacjenci zakwalifikowani do autologicznego przetoczenia krwi

Donoszono, że u pacjentów zakwalifikowanych do autologicznego przetoczenia krwi występuje nieco zwiększona częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych. Jednak nie stwierdzono związku przyczynowo-skutkowego z leczeniem preparatem NeoRecormon.

W badaniach prowadzonych pod kontrolą placebo przemijający niedobór żelaza był częstszy u pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon niż u pacjentów z grup kontrolnych (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

- Wcześniaki

Bardzo często stwierdza się zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy (>10%) (patrz punkt 4.4).

- Wszystkie wskazania

Rzadko (≥ 1/10 000 do ≤ 1 000) mogą wystąpić związane z leczeniem epoetyną beta reakcje skórne, takie jak wysypka, świąd, pokrzywka lub odczyn w miejscu wstrzyknięcia. W bardzo rzadkich przypadkach (≤ 1/10 000) opisywano reakcje rzekomoanafilaktyczne związane z leczeniem epoetyną beta. W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano jednak zwiększenia częstości występowania reakcji nadwrażliwości.
W bardzo rzadkich przypadkach (≤ 1/10 000), szczególnie na początku leczenia, obserwowano związane z leczeniem epoetyną beta objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze, bóle głowy, bóle kończyn, złe samopoczucie i (lub) bóle kości. Objawy te mają zazwyczaj niewielkie lub umiarkowane nasilenie i ustępują po kilku godzinach lub kilku dniach.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny preparatu NeoRecormon jest bardzo szeroki. Nie obserwowano objawów zatrucia nawet, gdy stężenia leku w surowicy były bardzo duże.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości; kod ATC: B03XA

Epoetyna beta ma identyczny skład aminokwasowy i węglowodanowy jak erytropoetyna izolowana z moczu chorych na niedokrwistość.
Erytropoetyna jest glikoproteiną pobudzającą tworzenie się erytrocytów z komórek prekursorowych. Jest czynnikiem pobudzającym mitozę i hormonem odpowiedzialnym za różnicowanie się komórek.

Skuteczność biologiczną epoetyny beta po podaniu dożylnym i podskórnym wykazano w wielu modelach zwierzęcych *in vivo* (na szczurach zdrowych i z mocznicą, myszach z policytemią oraz psach). Po podaniu epoetyny beta zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów, a także zwiększa się wbudowywanie żelaza ^{59}Fe.

In vitro, po inkubacji z epoetyną beta, wykazano zwiększenie wbudowywania ^{3}H-tymidyny do erytroidalnych komórek jądrzastych śledziony (w hodowli komórek śledziony mysiej).
W badaniach na hodowlach komórek szpiku ludzkiego wykazano, że epoetyna beta swoiście pobudza erytropoezę i nie wywiera wpływu na powstawanie krwinek białych. Nie wykazano, aby epoetyna beta działała cytotoksycznie na komórki szpiku kostnego lub na komórki skóry człowieka.

Jednorazowa dawka epoetyny beta nie powodowała zmian w zachowaniu, ani aktywności ruchowej myszy i nie wpływała na czynność układu krążenia i układu oddechowego psów.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu różnych komórek nowotworowych.

Przeżywalność i progresję guzów oceniano w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów; cztery z tych badań były podwójnie zaślepione i kontrolowane placebo, a jedno było badaniem otwartym. Do dwóch badań rekrutowano pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12–14 g/dl. W badaniu otwartym nie zaobserwowano różnic w przeżywalności ogólnej pomiędzy pacjentami leczonymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką i pacjentami z grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych za pomocą placebo współczynniki ryzyka względnego dla przeżywalności ogólnej wynosiły od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost umieralności wśród pacjentów, u których występowała niedokrwistość związaną z chorobą nowotworową i, otrzymujących rekombinowaną erytropoetynę ludzką, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Ogólne

wyniki tych badań dotyczące przeżywalności nie dawały się w sposób zadowalający wyjaśnić różnicami w częstości występowania zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami otrzymującymi rekombinowaną erytropoetynę ludzką i pacjentami z grup kontrolnych.

Metaanaliza oparta na danych jednostkowych, zawierajaca dane ze wszystkich 12 kontrolowanych badań klinicznych z udziałem pacjentów onkologicznych z niedokrwistością leczonych produktem Neorecormon (n=2301) wykazała ogólny czynnik ryzyka określajacego czas przeżycia 1,13 z korzyścią dla grupy kontrolnej (95%, CI 0,87;1,46). W grupie pacjentów z hemoglobiną na poziomie ≤ 10 g/l (n=899), czynnik ryzyka określajacego czas przeżycia wyniósł 0,98 (95%, CI 0,68 do1,40). Relatywnie zwiększone ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych było obserwowane w całym zakresie populacji w badaniach (RR 1,62; 95%, CI 1,13; 2,31).

Przeprowadzono analizę w grupie pacjentów liczącej ponad 13 900 chorych z nowotworem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemio- i radioterapią oraz nieleczonych), uczesniczących w 53 kontrolowanych badaniach z użyciem kilku epoetyn. Metaanaliza dotycząca całkowitego przeżycia pacjentów wykazała, że współczynnik ryzyka wynosi 1,06 na korzyść grupy kontrolnej (95%CI: 1,00; 1,12; 53 badania w grupie 13 933 pacjentów). W grupie pacjentów z nowotworem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka wynosił 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 badań w grupie 10 441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie zwiększone ryzyko względne zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną (patrz punkt 4.4).

Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną bardzo rzadko obserwowano pojawienie się przeciwciał neutralizujących erytropoetynę z lub bez towarzyszącej wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyczne przeprowadzone u zdrowych ochotników oraz pacjentów z mocznicą wykazały, że okres półtrwania podanej dożylnie epoetyny beta wynosi 4 do 12 godzin, zaś jej objętość dystrybucji równa jest 1 do 2 krotnej objętości osocza. Analogiczne wyniki uzyskano w doświadczeniach na szczurach z mocznicą i zdrowych.

Po podskórnym podaniu epoetyny beta pacjentom z mocznicą, przedłużone wchłanianie prowadzi do powstania plateau stężenia w surowicy, a maksymalne stężenie osiągane jest średnio po 12 - 28 godzinach. Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu podskórnym jest dłuższy niż po podaniu dożylnym i wynosi średnio 13 - 28 godzin.

Biodostępność epoetyny beta podanej podskórnie wynosi 23 - 42% w porównaniu do podania dożylnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.
W badaniach działania rakotwórczego homologicznej erytropoetyny u myszy nie zaobserwowano żadnych zjawisk wskazujących na możliwość proliferacji lub rozrostu nowotworowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mocznik,
Sodu chlorek,
Polisorbat 20,

Sodu diwodorofosforan dwuwodny,
Disodu fosforan dwunastowodny,
Wapnia chlorek dwuwodny,
Glicyna,
L-leucyna,
L-izoleucyna,
L-treonina,
L-kwas glutaminowy,
L-fenyloalanina,
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Wobec braku badań dotyczących niezgodności farmaceutycznych, nie powinno się mieszać tego produktu z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres trwałości

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2˚C – 8˚C).

Przechowywać ampułkostrzykawkę w tekturowym opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

W celu ambulatoryjnego podawania leku w można jednorazowo wyjąć preparat z lodówki i przechowywać go w temperaturze pokojowej (do 25°C) nie dłużej niż 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,3 ml roztworu w ampułkostrzykawce (szkło typu I) z kapturkiem ochronnym i końcówką tłoka (teflonizowana guma) oraz z igłą 30G1/2.
Wielkość opakowań 1 lub 6 sztuk.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowanie leku do stosowania

Przed użyciem umyć ręce!

1. Wyjąć z opakowania jedną ampułkostrzykawkę i sprawdzić czy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i bez widocznych cząstek. Zdjąć ochronny kapturek z ampułkostrzykawki.
2. Wyjąć jedną igłę z opakowania, założyć ją na ampułkostrzykawkę i zdjąć nasadkę ochronną z igły.
3. Trzymając ampułkostrzykawkę pionowo, igłą skierowaną ku górze, usunąć powietrze z ampułkostrzykawki i igły, delikatnie przesuwając tłok do góry. Przesuwać tłok, aż w ampułkostrzykawce pozostanie tylko przepisana ilość roztworu.
4. Przetrzeć skórę w miejscu wstrzyknięcia wacikiem z alkoholem. Utworzyć fałd skóry, chwytając ją między kciuk i palec wskazujący. Uchwycić ampułkostrzykawkę w pobliżu igły i wbić igłę w fałd skóry szybkim, energicznym ruchem. Wstrzyknąć roztwór preparatu NeoRecormon. Szybko usunąć igłę i ucisnąć miejsce wstrzyknięcia suchym, jałowym gazikiem.

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/025 - 026

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lipca 1997
Data przedłużenia pozwolenia: 16 lipca 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 1 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułkostrzykawka zawiera w 0,3 ml roztworu do wstrzykiwań 1 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 8,30 mikrogramom epoetyny beta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny).
Jeden ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 3 333 j.m. epoetyny beta.

* wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO)

Substancje pomocnicze:
Fenyloalanina (do 0,3 mg w 1 ampułkostrzykawce)
Sód (mniej niż 1 mmol w 1 ampułkostrzykawce)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Bezbarwny, przezroczysty do lekko opalizującego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawowej niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek u dorosłych i dzieci .
- Zapobieganie niedokrwistości wcześniaków u dzieci z masą urodzeniową od 750 g do 1500 g, urodzonych przed 34 tygodniem ciąży.
- Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).
- Zwiększenie liczby autologicznych krwinek czerwonych u osób przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji.
  W tym wskazaniu należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość powikłań zakrzepowo-zatorowych. Leczenie wskazane jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina 10-13 g/dl [6,21-8,07 mmol/l], bez niedoboru żelaza), jeśli nie ma możliwości przechowania wystarczającej ilości krwi własnej, zaś przewidziany planowany zabieg chirurgiczny wymaga przetoczenia znacznej objętości krwi (4 lub więcej jednostek przetoczeniowych u kobiet i 5 lub więcej u mężczyzn).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem NeoRecormon powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w prowadzeniu chorych ze stanami wymienionymi we wskazaniach. Ponieważ opisywano pojedyncze przypadki reakcji rzekomoanafilaktycznych, zaleca się, aby pierwszą dawkę leku podać pod kontrolą lekarza.
NeoRecormon w ampułkostrzykawce jest gotowy do użycia. Można wstrzyknąć wyłącznie tylko roztwór leku, który jest przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny i bez widocznych cząstek.

NeoRecormon w ampułkostrzykawce jest jałowy lecz nie zawiera środków konserwujących. W żadnym przypadku nie wolno używać strzykawki do podania więcej niż jednej dawki leku; produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Leczenie pacjentów dorosłych i dzieci z objawową niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek:
Objawy i następstwa niedokrwistości różnią się w zależności od wieku, płci, ogólnego nasilenia choroby. Z tego powodu niezbędna jest indywidualna ocena lekarska każdego pacjenta i przebiegu jego choroby. NeoRecormon powinien być podawany podskórnie lub dożylnie, tak aby zwiększyć stężenie hemoglobiny nie wiecej niż do 12 g/dL (7,5 mmol/l). U pacjentów nie poddawanych hemodializie lepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć nakłuwania żył obwodowych. Wstrzyknięcie dożylne powinno trwać około 2 minut i można je wykonać np. u pacjentów hemodializowanych przez przetokę tętniczo-żylną pod koniec dializy.

Różnice pomiędzy pacjentami powodują, że w indywdualnych przypadkach mogą być pożądane indywidualne wartości docelowe hemoglobiny, poniżej lub powyżej wartości opisanych. Zróżnicowanie wartości hemoglobiny powinno być osiągane poprzez dobór dawki leku oraz z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości hemoglobiny pomiędzy 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Powinno się unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Wskazówki dotyczące odpowiedniego dobierania dawki leku gdy stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl są przedstawione poniżej.

Powinno się unikać wzrostu stężenia hemoglobiny wiekszego niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w czasie 4 tygodni. Jeśli taki przypadek się zdarzy, powinno się zmienić odpowiednio dawkę leku według poniższego opisu. Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciagu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny zwiększa się i osiaga wartość 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal zwieksza się, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki.

Pacjenci powinni być starannie obserwowani, tak żeby ustalić najmniejszą dawkę produktu Neorecormon, która zapewni prawidłową kontrolę objawów niedokrwistości.

U pacjentów z nadciśnieniem lub chorobami układu sercowo-naczyniowego, naczyń mózgowych lub obwodowych, tygodniowe zwiększenie stężenia hemoglobiny i docelową wartość hemoglobiny należy ustalać indywidualnie, biorąc pod uwagę stan kliniczny.

Leczenie preparatem NeoRecormon składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania wartości hematokrytu
- Podawanie podskórne:
  Dawka początkowa wynosi 20 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Dawkę można zwiększać, co 4 tygodnie o 20 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu, jeśli wzrost stężenia hemoglobiny jest niewystarczający (<0,25 g/dl na tydzień).
  Dawkę tygodniową można podzielić na dawki podawane codziennie.
- Podawanie dożylne:
  Dawka początkowa wynosi 40 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Po 4 tygodniach dawkę można zwiększyć do 80 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu, następnie w razie potrzeby dawkę można zwiększyć o 20 j.m./kg, trzy razy w tygodniu, w odstępach miesięcznych.

Nie wolno podawać dawki większej niż 720 j.m./kg masy ciała na tydzień, zarówno dożylnie jak i podskórnie.

2. Faza podtrzymywania wartości hematokrytu
W celu utrzymania wartości hemoglobiny między 10 a 12 g/dl początkowo dawkę redukuje się do połowy dawki stosowanej wcześniej. Następnie co 1 lub 2 tygodnie ustala się dawkę indywidualnie dla każdego pacjenta (dawka podtrzymująca).

W przypadku podawania podskórnego dawkę tygodniową można podać w jednym wstrzyknięciu raz w tygodniu lub podzielić na 3 do 7 podań w tygodniu. U pacjentów, u których uzyskano stabilną wartość hematokrytu podczas podawania preparatu NeoRecormon jeden raz w tygodniu, możliwe jest podawanie w jednym wstrzyknięciu co dwa tygodnie. W takim przypadku może być konieczne zwiększenie dawki.

Wyniki badań klinicznych u dzieci wskazują, że dawka lecznicza preparatu NeoRecormon jest na ogół tym większa, im młodszy jest pacjent. Mimo to, u dzieci należy stosować zalecany wyżej schemat dawkowania, ponieważ nie można przewidzieć indywidualnej reakcji na lek.

Leczenie preparatem NeoRecormon jest leczeniem długotrwałym. Niemniej jednak można je przerwać, w razie konieczności, w każdej chwili. Dane dotyczące schematu dawkowania jeden raz w tygodniu oparte są na badaniach obejmujących okres 24 tygodni terapii.

Zapobieganie niedokrwistości wcześniaków:
Roztwór leku podaje się podskórnie w dawce 250 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu. Leczenie preparatem NeoRecormon należy rozpocząć tak szybko, jak to możliwe, najlepiej w 3. dniu życia. Korzyści z podania preparatu NeoRecormon u wcześniaków, którym wcześniej przetoczono krew, prawdopodobnie będą mniejsze niż u dzieci, którym krwi nie przetaczano. Leczenie powinno trwać 6 tygodni.

Leczenie objawowej niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej:
Pacjentom z niedokrwistością (to znaczy stężenie hemoglobiny ≤10 g/dl (6,2 mmol/l)) przygotowany roztwór leku podaje się podskórnie. Objawy i następstwa niedokrwistości różnią się w zależności od wieku, płci, ogólnego nasilenia choroby. Z tego powodu niezbędna jest indywidualna ocena lekarska każdego pacjenta i przebiegu jego choroby.

Dawka tygodniowa może być podawana w postaci jednego wstrzyknięcia na tydzień lub w dawkach podzielonych, podawanych 3 do 7 razy w tygodniu.

Zalecana dawka początkowa wynosi 30 000 j.m. na tydzień (co odpowiada około 450 j.m./kg masy ciała na tydzień, w przeliczeniu na przeciętną masę ciała).

Z powodu różnic między pacjentami obserwuje się indywidualnie osiagane stężenia hemoglobiny dla danego pacjenta, poniżej lub powyżej pożądanej wartości. Ta różnorodność uzyskanych stężeń hemoglobiny powinna być korygowana dawką produktu, tak by docelowe stężenie hemoglobiny mieściło się w zakresie 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej znajduje się przewodnik dotyczący korygowania dawek w przypadku przekroczenia wartości stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l)

Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), dotychczasowe dawkowanie należy utrzymać. Jeśli stężenie hemoglobiny nie zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), należy rozważyć podwojenie tygodniowej dawki leku. Jeśli po 8 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny nie zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), uzyskanie odpowiedzi jest mało prawdopodobne i należy przerwać podawanie leku.
Leczenie należy kontynuować do 4 tygodni od zakończenia chemioterapii.

Dawka maksymalna nie powinna przekraczać 60 000 j.m. tygodniowo.

Po osiągnięciu u pacjenta celu terapeutycznego należy zmniejszyć dawkę o 25-50%, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na pożądanym poziomie. Następnie należy rozważyć odpowiednie zmiany dawek leku.

Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) dawkę należy zmniejszyć o około 25% do 50%. Leczenie produktem Neorecormon powinno być okresowo wstrzymane w przypadku, gdy stężenie hemoglobiny jest większe niż 13 g/dl (8,1 mmol/l). Leczenie powinno być wznowione z zastosowaniem dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki, w momencie obniżenia stężenia hemoglobiny do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l) lub mniejszej.

Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększyło się o więcej niż 2 g/dl (1,3 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę leku o 25 do 50%.

Pacjenci powinni być starannie obserwowani, tak żeby ustalić najmniejszą dawkę produktu Neorecormon, która zapewni prawidłową kontrolę objawów niedokrwistości

Zastosowanie w celu zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych:
Roztwór preparatu podaje się dożylnie (przez około 2 minuty) lub podskórnie. NeoRecormon stosuje się dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Jeśli wartość hematokrytu pozwala na pobranie krwi (tj. Ht ≥ 33%), NeoRecormon należy podać pod koniec pobierania krwi.
Przez cały czas stosowania preparatu hematokryt nie powinien być większy niż 48%.

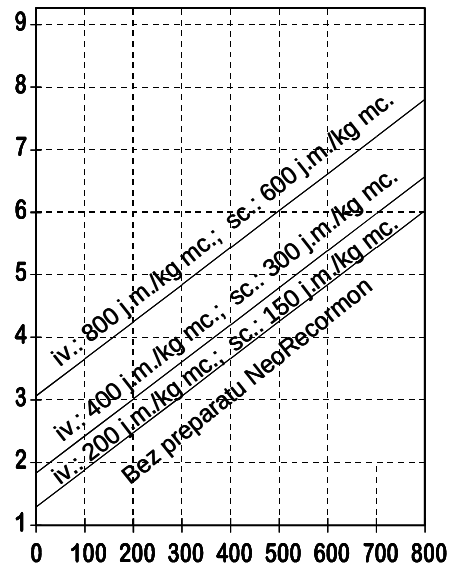
Zespół lekarzy prowadzących powinien ustalić dawkę leku indywidualnie u każdego pacjenta, ponieważ zależy ona od wymaganej ilości krwi do autotransfuzji i wewnętrznej rezerwy krwinek czerwonych:

1. Ilość krwi wymagana do autotransfuzji zależy od przewidywanej utraty krwi, sposobu ewentualnego konserwowania krwi oraz od stanu ogólnego pacjenta.
   Krew należy zebrać w ilości pozwalającej na uniknięcie przetaczania pacjentowi krwi homologicznej.
   Wymaganą ilość krwi autologicznej wyraża się w jednostkach; jedna jednostka na nomogramie odpowiada 180 ml krwinek czerwonych.
2. Możliwość pobrania krwi zależy przede wszystkim od objętości krwi pacjenta i początkowej wartości hematokrytu. Na podstawie obu wartości wylicza się wewnętrzną rezerwę krwinek czerwonych, według poniższego wzoru:

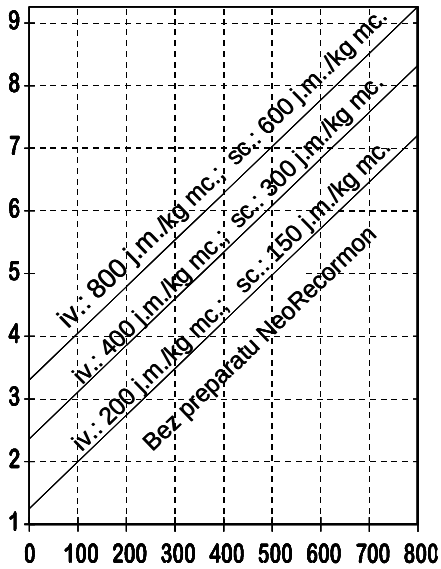
   Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych = objętość krwi [ml] x (hematokryt - 33) : 100
   kobiety: objętość krwi [ml] = 41 [ml/kg) x masa ciała [kg] + 1200 [ml]
   mężczyźni: objętość krwi [ml] = 44 [ml/kg] x masa ciała [kg] + 1600 [ml]
   (masa ciała ≥ 45 kg)

Na podstawie poniższych wykresów w zależności od ilości krwi wymaganej do autotransfuzji i od wewnętrznej rezerwy krwinek czerwonych u pacjenta można określić potrzebę stosowania oraz pojedynczą dawkę preparatu NeoRecormon.

Kobiety Wymagana ilość krwi do autotransfuzji [jednostki]	Mężczyźni Wymagana ilość krwi do autotransfuzji [jednostki]



Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych [ml]



Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych [ml]

Wyznaczoną w ten sposób pojedynczą dawkę należy podawać dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Maksymalna dawka podawana dożylnie nie może być większa niż 1600 j.m./kg masy ciała w ciągu tygodnia, a podawana podskórnie 1200 j.m./kg na tydzień.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

Podawanie preparatu NeoRecormon w celu "zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych" jest przeciwwskazane u pacjentów, którzy w miesiącu poprzedzającym leczenie przebyli zawał serca lub udar mózgu, u osób z niestabliną dławicą piersiową oraz u chorych o zwiększonym ryzyku wystąpienia zakrzepicy żył głębokich, np. z chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

NeoRecormon należy stosować ostrożnie w opornej na leczenie niedokrwistości z nadmiarem komórek blastycznych w fazie transformacji, w padaczce, przy podwyższonej liczbie płytek krwi, a także w przewlekłej niewydolności wątroby. Przed podaniem preparatu NeoRecormon należy wykluczyć niedobór kwasu foliowego i witaminy B_{12}, ponieważ niedobory te zmniejszają skuteczność leczenia.

Aby zapewnić skuteczną erytropoezę, u wszystkich pacjentów należy określić stężenie żelaza przed leczeniem i w jego trakcie. Może być niezbędne uzupełnianie żelaza, które należy prowadzić zgodnie z zaleceniami terapeutycznymi.

Poważne przeciążenie glinem z powodu leczenia niewydolności nerek może zmniejszać skuteczność preparatu NeoRecormon.

Wskazania do stosowania preparatu NeoRecormon należy określać indywidualnie u nie poddawanych dializie pacjentów ze stwardnieniem naczyń nerkowych, ponieważ nie można z całą pewnością wykluczyć nasilenia choroby nerek.

Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną, w tym również lekiem NeoRecormon, opisywano przypadki występowania wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej wywołanej obecnością przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie. Wykazano, że przeciwciała te reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami erytropetynowymi i u pacjentów, u których podejrzewana

jest lub potwierdzona obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie nie należy zamieniać leku na NeoRecormon (patrz punkt 4.8).

W razie stwierdzenia paradoksalnego zmniejszenia stężenia hemoglobiny i ciężkiej niedokrwistości z małą liczbą retykulocytów należy natychmiast przerwać leczenie epoetyną oraz oznaczyć miano przeciwciał przeciwko erytropoetynie w surowicy pacjenta. U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, leczonych interferonem, rybawiryną i jednocześnie epoetyną obserwowano przypadki PRCA. Epoetyny nie są zarejestrowane do leczenia niedokrwistości w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* może wystąpić podwyższone ciśnienie tętnicze lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza w przypadkach szybkiego zwiększenia hematokrytu. Jeżeli podwyższonego ciśnienia tętniczego nie można skorygować farmakologicznie, zaleca się tymczasowe odstawienie preparatu NeoRecormon. Zwłaszcza na początku leczenia zaleca się regularne kontrole ciśnienia tętniczego, w tym pomiędzy dializami. Może wystąpić przełom nadciśnieniowy z objawami przypominającymi encefalopatię, wymagający bezzwłocznej pomocy lekarza i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe, przeszywające, bóle głowy o typie migrenowym, które mogą być objawem ostrzegawczym.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* podczas leczenia preparatem NeoRecormon, zwłaszcza podawanego drogą dożylną, może dojść do umiarkowanego (w zakresie normy), zależnego od dawki, zwiększenia liczby płytek krwi. Zwiększenie to przemija w miarę trwania leczenia. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi przez pierwsze 8 tygodni leczenia.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* nie należy utrzymywać wartości stężenia hemoglobiny większych od stężenia zalecanego w rozdziale 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu i ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie podawania czynników stymulujących erytropoezę (ESA) w celu osiągnięcia docelowych stężeń hemoglobiny większych niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).
Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści związanych ze stosowaniem epoetyn, jeśli uzyskano wzrost wzrost stężenia hemoglobiny konieczny do kontrolowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczeń krwi.

U wcześniaków może dochodzić do nieznacznego zwiększenia liczby płytek krwi, zwłaszcza u dzieci przed 12. – 14. dniem życia, dlatego też należy regularnie kontrolować liczbę płytek krwi.

Wpływ na rozrost nowotworu
Epoetyny są czynnikami wzrostu, które przede wszystkim stymulują wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni komórek wielu różnych nowotworów. Tak, jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu, istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost nowotworów. W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych, epoetyny nie wykazywały zwiększenia przeżycia lub zmniejszenia ryzyka rozwoju nowotworu u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą nowotworom..
W kontrolowanych badaniach klinicznych, stosowanie produktu Neorecormon i innych czynników stymulujących erytropoezę (ESA) wykazano:
- skrócenie czasu do rozwoju nowotworu u pacjentów z zaawansowanym nowotworem głowy i szyi, poddanych radioterapii, u których uzyskano docelowo stężenie hemoglobiny wieksze od 14 g/dl (8,7 mmol/l),
- skrócenie całkowitego okresu przeżycia i zwiększenie śmiertelności związanej z progresją choroby w czasie 4 miesięcy u pacjentek rakiem piersi z przerzutami otrzymujących chemioterapię, u których osiągnięto stężenie hemoglobiny 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l),
- zwiększenie ryzyka zgonów przy docelowym steżeniu hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z nowotworami złośliwymi, nie otrzymujących chemioterapii ani radioterapii. Czynniki stymulujące erytropoezę (ESA) nie są wskazane do stosowania w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie wskaźnika ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

Może wystąpić podwyższenie ciśnienia tętniczego, które można leczyć farmakologicznie. Zaleca się w związku z tym systematyczne kontrolowanie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia pacjentów z nowotworami.

U chorych na nowotwory należy kontrolować, w regularnych odstępach czasu, liczbę płytek krwi oraz stężenie hemoglobiny.

U pacjentów przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji możliwe jest zwiększenie liczby płytek krwi, zwykle w granicach normy. W związku z tym zaleca się u tych pacjentów kontrolowanie liczby płytek krwi co najmniej raz w tygodniu. Jeśli liczba płytek przekroczy 150 x 10^9/l lub, jeśli jest większa od wartości prawidłowych, NeoRecormon należy odstawić.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w związku ze zwiększeniem wartości hematokrytu w wyniku leczenia preparatem NeoRecormon, często niezbędne jest zwiększenie dawki heparyny podczas hemodializy. Nieodpowiednia dawka heparyny może prowadzić do niedrożności systemu dializacyjnego.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek narażonych na zakrzep przetoki należy rozważyć wczesną kontrolę przetoki i profilaktykę zakrzepów, np. przez podawanie kwasu acetylosalicylowego.

Podczas stosowania preparatu NeoRecormon należy regularnie kontrolować stężenie potasu i fosforanów w surowicy. Doniesiono o zwiększeniu stężenia potasu u kilku pacjentów z mocznicą, otrzymujących NeoRecormon, jednak przyczyna nie została ustalona. Jeśli podczas leczenia stężenie potasu zwiększy się, należy rozważyć przerwanie podawania preparatu NeoRecormon do czasu uzyskania normalizacji jego stężenia w surowicy.

W przypadku stosowania preparatu NeoRecormon u pacjentów przygotowywanych do autotransfuzji, należy przestrzegać zasad ogólnie przyjętych w krwiodawstwie, w szczególności:
- pobranie krwi dopuszczalne jest tylko u pacjentów, u których hematokryt jest ≥ 33% (stężenie hemoglobiny ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l]);
- pobierając krew od pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg należy zachować szczególne środki ostrożności;
- jednorazowo nie należy pobierać więcej niż około 12% obliczonej objętości krwi pacjenta. Leczenie preparatem NeoRecormon powinno być stosowane tylko u pacjentów, u których szczególnie ważne jest uniknięcie przetaczania krwi homologicznej; zawsze należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści podczas przetaczania krwi homologicznej.

Zastosowanie leku u zdrowych osób może prowadzić do nadmiernego zwiększenia wartości hematokrytu. Następstwem mogą być zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Jedna ampułkostrzykawka preparatu NeoRecormon zawiera do 0,3 mg fenyloalaniny jako substancji pomocniczej. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z ciężkimi postaciami fenyloketonurii.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej ampułkostrzykawce, co w zasadzie oznacza: wolny od jonów sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Dotychczasowe doświadczenia kliniczne nie wykazały interakcji preparatu NeoRecormon z innymi produktami leczniczymi.
W badaniach na zwierzętach wykazano, że epoetyna beta nie nasila toksycznego działania na szpik takich cytostatycznych produktów leczniczych, jak etopozyd, cisplatyna, cyklofosfamid i fluorouracyl.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania epoetyny beta w czasie ciąży.
Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz 5.3).
Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

NeoRecormon nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Na podstawie wyników badań klinicznych, obejmujących 1725 chorych, szacuje się, że u około 8% pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon wystąpią objawy niepożądane.

- Pacjenci z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek

Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas stosowania preparatu NeoRecormon jest podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilenie się istniejącego wcześniej nadciśnienia, zwłaszcza w przypadku szybkiego narastania wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4). Może dojść do przełomu nadciśnieniowego z objawami podobnymi do encefalopatii (tj. bóle głowy, zaburzenia świadomości, zaburzenia czuciowo-ruchowe takie jak: zaburzenia mowy lub niestabilny chód, aż do drgawek kloniczno-tonicznych); zmiany takie mogą wystąpić także u pojedynczych chorych z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym (patrz punkt 4.4).

Mogą pojawić się zakrzepy przetoki, zwłaszcza u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub z powikłaniami w obrębie przetoki (np. zwężeniem, tętniakiem), patrz punkt 4.4. W większości przypadków obserwuje się zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy z równoczesnym zwiększeniem wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4). Dodatkowo, w pojedynczych przypadkach obserwowano przemijające zwiększenie stężenia potasu i fosforanów w surowicy (patrz punkt 4.4).

W pojedynczych przypadkach zgłaszano występowanie wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA), spowodowanej przez neutralizujące przeciwciała przeciw erytropoetynie, powstające w związku z leczeniem preparatem NeoRecormon. W przypadku rozpoznania tego powikłania konieczne jest odstawienie preparatu NeoRecormon, przy czym nie należy zastępować tego leku innym białkiem erytropoetycznym (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia naczyń	Przełom nadciśnieniowy Nadciśnienie tętnicze	Niezbyt często (>0,1%, <1%) Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zakrzepica przetoki Nadpłytkopwość	Rzadko (>0,01%, <0,1%) Bardzo rzadko (<0,01%)

- Pacjenci z chorobą nowotworową

U pacjentów leczonych epoetyną beta często stwierdza się bóle głowy i nadciśnienie tętnicze, które można leczyć farmakologicznie (>1%, <10%) (patrz punkt 4.4).

U niektórych pacjentów obserwuje się zmniejszenie stężenia żelaza w surowicy (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych wykazano zwiększoną częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami złośliwymi leczonych preparatem NeoRecormon w porównaniu do nieleczonych pacjentów z grupy kontrolnej lub pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon częstość ta wynosi 7 % w porównaniu do 4% u pacjentów z grupy kontrolnej; nie wiąże się to ze zwiększeniem śmiertelności z powodu powikłań zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia naczyń	Nadciśnienie tętnicze	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Incydent zakrzepowo-zatorowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

- Pacjenci zakwalifikowani do autologicznego przetoczenia krwi

Donoszono, że u pacjentów zakwalifikowanych do autologicznego przetoczenia krwi występuje nieco zwiększona częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych. Jednak nie stwierdzono związku przyczynowo-skutkowego z leczeniem preparatem NeoRecormon.

W badaniach prowadzonych pod kontrolą placebo przemijający niedobór żelaza był częstszy u pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon niż u pacjentów z grup kontrolnych (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

- Wcześniaki

Bardzo często stwierdza się zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy (>10%) (patrz punkt 4.4).

- Wszystkie wskazania

Rzadko (≥ 1/10 000 do ≤ 1 000) mogą wystąpić związane z leczeniem epoetyną beta reakcje skórne, takie jak wysypka, świąd, pokrzywka lub odczyn w miejscu wstrzyknięcia. W bardzo rzadkich przypadkach (≤ 1/10 000) opisywano reakcje rzekomoanafilaktyczne związane z leczeniem epoetyną beta. W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano jednak zwiększenia częstości występowania reakcji nadwrażliwości.
W bardzo rzadkich przypadkach (≤ 1/10 000), szczególnie na początku leczenia, obserwowano związane z leczeniem epoetyną beta objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze, bóle głowy, bóle kończyn, złe samopoczucie i (lub) bóle kości. Objawy te mają zazwyczaj niewielkie lub umiarkowane nasilenie i ustępują po kilku godzinach lub kilku dniach.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny preparatu NeoRecormon jest bardzo szeroki. Nie obserwowano objawów zatrucia nawet, gdy stężenia leku w surowicy były bardzo duże.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości; kod ATC: B03XA

Epoetyna beta ma identyczny skład aminokwasowy i węglowodanowy jak erytropoetyna izolowana z moczu chorych na niedokrwistość.
Erytropoetyna jest glikoproteiną pobudzającą tworzenie się erytrocytów z komórek prekursorowych. Jest czynnikiem pobudzającym mitozę i hormonem odpowiedzialnym za różnicowanie się komórek.

Skuteczność biologiczną epoetyny beta po podaniu dożylnym i podskórnym wykazano w wielu modelach zwierzęcych *in vivo* (na szczurach zdrowych i z mocznicą, myszach z policytemią oraz psach). Po podaniu epoetyny beta zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów, a także zwiększa się wbudowywanie żelaza ^{59}Fe.

In vitro, po inkubacji z epoetyną beta, wykazano zwiększenie wbudowywania ^{3}H-tymidyny do erytroidalnych komórek jądrzastych śledziony (w hodowli komórek śledziony mysiej).
W badaniach na hodowlach komórek szpiku ludzkiego wykazano, że epoetyna beta swoiście pobudza erytropoezę i nie wywiera wpływu na powstawanie krwinek białych. Nie wykazano, aby epoetyna beta działała cytotoksycznie na komórki szpiku kostnego lub na komórki skóry człowieka.

Jednorazowa dawka epoetyny beta nie powodowała zmian w zachowaniu, ani aktywności ruchowej myszy i nie wpływała na czynność układu krążenia i układu oddechowego psów.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu różnych komórek nowotworowych.

Przeżywalność i progresję guzów oceniano w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów; cztery z tych badań były podwójnie zaślepione i kontrolowane placebo, a jedno było badaniem otwartym. Do dwóch badań rekrutowano pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12–14 g/dl. W badaniu otwartym nie zaobserwowano różnic w przeżywalności ogólnej pomiędzy pacjentami leczonymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką i pacjentami z grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych za pomocą placebo współczynniki ryzyka względnego dla przeżywalności ogólnej wynosiły od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost umieralności wśród pacjentów, u których występowała niedokrwistość związaną z chorobą nowotworową i, otrzymujących rekombinowaną erytropoetynę ludzką, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Ogólne

wyniki tych badań dotyczące przeżywalności nie dawały się w sposób zadowalający wyjaśnić różnicami w częstości występowania zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami otrzymującymi rekombinowaną erytropoetynę ludzką i pacjentami z grup kontrolnych.

Metaanaliza oparta na danych jednostkowych, zawierajaca dane ze wszystkich 12 kontrolowanych badań klinicznych z udziałem pacjentów onkologicznych z niedokrwistością leczonych produktem Neorecormon (n=2301) wykazała ogólny czynnik ryzyka określajacego czas przeżycia 1,13 z korzyścią dla grupy kontrolnej (95%, CI 0,87;1,46). W grupie pacjentów z hemoglobiną na poziomie ≤ 10 g/l (n=899), czynnik ryzyka określajacego czas przeżycia wyniósł 0,98 (95%, CI 0,68 do1,40). Relatywnie zwiększone ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych było obserwowane w całym zakresie populacji w badaniach (RR 1,62; 95%, CI 1,13; 2,31).

Przeprowadzono analizę w grupie pacjentów liczącej ponad 13 900 chorych z nowotworem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemio- i radioterapią oraz nieleczonych), uczesniczących w 53 kontrolowanych badaniach z użyciem kilku epoetyn. Metaanaliza dotycząca całkowitego przeżycia pacjentów wykazała, że współczynnik ryzyka wynosi 1,06 na korzyść grupy kontrolnej (95%CI: 1,00; 1,12; 53 badania w grupie 13 933 pacjentów). W grupie pacjentów z nowotworem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka wynosił 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 badań w grupie 10 441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie zwiększone ryzyko względne zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną (patrz punkt 4.4).

Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną bardzo rzadko obserwowano pojawienie się przeciwciał neutralizujących erytropoetynę z lub bez towarzyszącej wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyczne przeprowadzone u zdrowych ochotników oraz pacjentów z mocznicą wykazały, że okres półtrwania podanej dożylnie epoetyny beta wynosi 4 do 12 godzin, zaś jej objętość dystrybucji równa jest 1 do 2 krotnej objętości osocza. Analogiczne wyniki uzyskano w doświadczeniach na szczurach z mocznicą i zdrowych.

Po podskórnym podaniu epoetyny beta pacjentom z mocznicą, przedłużone wchłanianie prowadzi do powstania plateau stężenia w surowicy, a maksymalne stężenie osiągane jest średnio po 12 - 28 godzinach. Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu podskórnym jest dłuższy niż po podaniu dożylnym i wynosi średnio 13 - 28 godzin.

Biodostępność epoetyny beta podanej podskórnie wynosi 23 - 42% w porównaniu do podania dożylnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.
W badaniach działania rakotwórczego homologicznej erytropoetyny u myszy nie zaobserwowano żadnych zjawisk wskazujących na możliwość proliferacji lub rozrostu nowotworowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mocznik,
Sodu chlorek,
Polisorbat 20,

Sodu diwodorofosforan dwuwodny,
Disodu fosforan dwunastowodny,
Wapnia chlorek dwuwodny,
Glicyna,
L-leucyna,
L-izoleucyna,
L-treonina,
L-kwas glutaminowy,
L-fenyloalanina,
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Wobec braku badań dotyczących niezgodności farmaceutycznych, nie powinno się mieszać tego produktu z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres trwałości

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2˚C – 8˚C).

Przechowywać ampułkostrzykawkę w tekturowym opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

W celu ambulatoryjnego podawania leku w można jednorazowo wyjąć preparat z lodówki i przechowywać go w temperaturze pokojowej (do 25°C) nie dłużej niż 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,3 ml roztworu w ampułkostrzykawce (szkło typu I) z kapturkiem ochronnym i końcówką tłoka (teflonizowana guma) oraz z igłą 27G1/2.
Wielkość opakowania 1 lub 6 sztuk.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowanie leku do stosowania

Przed użyciem umyć ręce!

1. Wyjąć z opakowania jedną ampułkostrzykawkę i sprawdzić czy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i bez widocznych cząstek. Zdjąć ochronny kapturek z ampułkostrzykawki.
2. Wyjąć jedną igłę z opakowania, założyć ją na ampułkostrzykawkę i zdjąć nasadkę ochronną z igły.
3. Trzymając ampułkostrzykawkę pionowo, igłą skierowaną ku górze, usunąć powietrze z ampułkostrzykawki i igły, delikatnie przesuwając tłok do góry. Przesuwać tłok, aż w ampułkostrzykawce pozostanie tylko przepisana ilość roztworu.
4. Przetrzeć skórę w miejscu wstrzyknięcia wacikiem z alkoholem. Utworzyć fałd skóry, chwytając ją między kciuk i palec wskazujący. Uchwycić ampułkostrzykawkę w pobliżu igły i wbić igłę w fałd skóry szybkim, energicznym ruchem. Wstrzyknąć roztwór preparatu NeoRecormon. Szybko usunąć igłę i ucisnąć miejsce wstrzyknięcia suchym, jałowym gazikiem.

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usuną w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/027 – 028

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lipca 1997
Data przedłużenia pozwolenia: 16 lipca 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 2 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułkostrzykawka zawiera w 0,3 ml roztworu do wstrzykiwań 2 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 16,6 mikrogramom epoetyny beta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny).
Jeden ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 6 667 j.m. epoetyny beta.

* wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO)

Substancje pomocnicze:
Fenyloalanina (do 0,3 mg w 1 ampułkostrzykawce)
Sód (mniej niż 1 mmol w 1 ampułkostrzykawce)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Bezbarwny, przezroczysty do lekko opalizującego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawowej niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek u dorosłych i dzieci .
- Zapobieganie niedokrwistości wcześniaków u dzieci z masą urodzeniową od 750 g do 1500 g, urodzonych przed 34 tygodniem ciąży.
- Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).
- Zwiększenie liczby autologicznych krwinek czerwonych u osób przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji.
  W tym wskazaniu należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość powikłań zakrzepowo-zatorowych. Leczenie wskazane jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina 10-13 g/dl [6,21-8,07 mmol/l], bez niedoboru żelaza), jeśli nie ma możliwości przechowania wystarczającej ilości krwi własnej, zaś przewidziany planowany zabieg chirurgiczny wymaga przetoczenia znacznej objętości krwi (4 lub więcej jednostek przetoczeniowych u kobiet i 5 lub więcej u mężczyzn).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem NeoRecormon powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w prowadzeniu chorych ze stanami wymienionymi we wskazaniach. Ponieważ opisywano pojedyncze przypadki reakcji rzekomoanafilaktycznych, zaleca się, aby pierwszą dawkę leku podać pod kontrolą lekarza.
NeoRecormon w ampułkostrzykawce jest gotowy do użycia. Można wstrzyknąć wyłącznie tylko roztwór leku, który jest przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny i bez widocznych cząstek.

NeoRecormon w ampułkostrzykawce jest jałowy lecz nie zawiera środków konserwujących. W żadnym przypadku nie wolno używać strzykawki do podania więcej niż jednej dawki leku; produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Leczenie pacjentów dorosłych i dzieci z objawową niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek:
Objawy i następstwa niedokrwistości różnią się w zależności od wieku, płci, ogólnego nasilenia choroby. Z tego powodu niezbędna jest indywidualna ocena lekarska każdego pacjenta i przebiegu jego choroby. NeoRecormon powinien być podawany podskórnie lub dożylnie, tak aby zwiększyć stężenie hemoglobiny nie wiecej niż do 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów nie poddawanych hemodializie lepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć nakłuwania żył obwodowych. Wstrzyknięcie dożylne powinno trwać około 2 minut i można je wykonać np. u pacjentów hemodializowanych przez przetokę tętniczo-żylną pod koniec dializy.

Różnice pomiędzy pacjentami powodują, że w indywdualnych przypadkach mogą być pożądane indywidualne wartości docelowe hemoglobiny, poniżej lub powyżej wartości opisanych. Zróżnicowanie wartości hemoglobiny powinno być osiągane poprzez dobór dawki leku oraz z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości hemoglobiny pomiędzy 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Powinno się unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Wskazówki dotyczące odpowiedniego dobierania dawki leku gdy stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl są przedstawione poniżej.

Powinno się unikać wzrostu stężenia hemoglobiny wiekszego niż 2 g/dl (1,25mmol/l) w czasie 4 tygodni. Jeśli taki przypadek się zdarzy, powinno się zmienić odpowiednio dawkę leku według poniższego opisu. Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciagu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny zwiększa się i osiaga wartość 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal zwieksza się, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki.

Pacjenci powinni być starannie obserwowani, tak żeby ustalić najmniejszą dawkę produktu Neorecormon, która zapewni prawidłową kontrolę objawów niedokrwistości.

U pacjentów z nadciśnieniem lub chorobami układu sercowo-naczyniowego, naczyń mózgowych lub obwodowych, tygodniowe zwiększenie stężenia hemoglobiny i docelową wartość hemoglobiny należy ustalać indywidualnie, biorąc pod uwagę stan kliniczny.

Leczenie preparatem NeoRecormon składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania wartości hematokrytu
- Podawanie podskórne:
  Dawka początkowa wynosi 20 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Dawkę można zwiększać, co 4 tygodnie o 20 j.m../kg mc. 3 razy w tygodniu, jeśli wzrost stężenia hemoglobiny jest niewystarczający (<0,25 g/dl na tydzień).
  Dawkę tygodniową można podzielić na dawki podawane codziennie.
- Podawanie dożylne:
  Dawka początkowa wynosi 40 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Po 4 tygodniach dawkę można zwiększyć do 80 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu, następnie w razie potrzeby dawkę można zwiększyć o 20 j.m./kg, trzy razy w tygodniu, w odstępach miesięcznych.

Nie wolno podawać dawki większej niż 720 j.m./kg masy ciała na tydzień, zarówno dożylnie jak i podskórnie.

2. Faza podtrzymywania wartości hematokrytu

W celu utrzymania wartości hemoglobiny między 10 a 12 g/dl początkowo dawkę redukuje się do połowy dawki stosowanej wcześniej. Następnie co 1 lub 2 tygodnie ustala się dawkę indywidualnie dla każdego pacjenta (dawka podtrzymująca).

W przypadku podawania podskórnego dawkę tygodniową można podać w jednym wstrzyknięciu raz w tygodniu lub podzielić na 3 do 7 podań w tygodniu. U pacjentów, u których uzyskano stabilną wartość hematokrytu podczas podawania preparatu NeoRecormon jeden raz w tygodniu, możliwe jest podawanie w jednym wstrzyknięciu co dwa tygodnie. W takim przypadku może być konieczne zwiększenie dawki.

Wyniki badań klinicznych u dzieci wskazują, że dawka lecznicza preparatu NeoRecormon jest na ogół tym większa, im młodszy jest pacjent. Mimo to, u dzieci należy stosować zalecany wyżej schemat dawkowania, ponieważ nie można przewidzieć indywidualnej reakcji na lek.

Leczenie preparatem NeoRecormon jest leczeniem długotrwałym. Niemniej jednak można je przerwać, w razie konieczności, w każdej chwili. Dane dotyczące schematu dawkowania jeden raz w tygodniu oparte są na badaniach obejmujących okres 24 tygodni terapii.

Zapobieganie niedokrwistości wcześniaków:
Roztwór leku podaje się podskórnie w dawce 250 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu. Leczenie preparatem NeoRecormon należy rozpocząć tak szybko, jak to możliwe, najlepiej w 3. dniu życia. Korzyści z podania preparatu NeoRecormon u wcześniaków, którym wcześniej przetoczono krew, prawdopodobnie będą mniejsze niż u dzieci, którym krwi nie przetaczano. Leczenie powinno trwać 6 tygodni.

Leczenie objawowej niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej:
Pacjentom z niedokrwistością (to znaczy stężenie hemoglobiny ≤10 g/dl (6,2 mmol/l)) przygotowany roztwór leku podaje się podskórnie. Objawy i następstwa niedokrwistości różnią się w zależności od wieku, płci, ogólnego nasilenia choroby. Z tego powodu niezbędna jest indywidualna ocena lekarska każdego pacjenta i przebiegu jego choroby.

Dawka tygodniowa może być podawana w postaci jednego wstrzyknięcia na tydzień lub w dawkach podzielonych, podawanych 3 do 7 razy w tygodniu.

Zalecana dawka początkowa wynosi 30 000 j.m. na tydzień (co odpowiada około 450 j.m./kg masy ciała na tydzień, w przeliczeniu na przeciętną masę ciała).

Z powodu różnic między pacjentami obserwuje się indywidualnie osiagane stężenia hemoglobiny dla danego pacjenta, poniżej lub powyżej pożądanej wartości. Ta różnorodność uzyskanych stężeń hemoglobiny powinna być korygowana dawką produktu, tak by docelowe stężenie hemoglobiny mieściło się w zakresie 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej znajduje się przewodnik dotyczący korygowania dawek w przypadku przekroczenia wartości stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l)

Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), dotychczasowe dawkowanie należy utrzymać. Jeśli stężenie hemoglobiny nie zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), należy rozważyć podwojenie tygodniowej dawki leku. Jeśli po 8 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny nie zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), uzyskanie odpowiedzi jest mało prawdopodobne i należy przerwać podawanie leku.
Leczenie należy kontynuować do 4 tygodni od zakończenia chemioterapii.

Dawka maksymalna nie powinna przekraczać 60 000 j.m. tygodniowo.

Po osiągnięciu u pacjenta celu terapeutycznego należy zmniejszyć dawkę o 25-50%, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na pożądanym poziomie. Następnie należy rozważyć odpowiednie zmiany dawek leku.

Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) dawkę należy zmniejszyć o około 25% do 50%. Leczenie produktem Neorecormon powinno być okresowo wstrzymane w przypadku, gdy stężenie hemoglobiny jest większe niż 13 g/dl (8,1 mmol/l). Leczenie powinno być wznowione z zastosowaniem dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki, w momencie obniżenia stężenia hemoglobiny do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l) lub mniejszej.

Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększyło się o więcej niż 2 g/dl (1,3 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę leku o 25 do 50%.

Pacjenci powinni być starannie obserwowani, tak żeby ustalić najmniejszą dawkę produktu Neorecormon, która zapewni prawidłową kontrolę objawów niedokrwistości.

Zastosowanie w celu zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych:
Roztwór preparatu podaje się dożylnie (przez około 2 minuty) lub podskórnie. NeoRecormon stosuje się dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Jeśli wartość hematokrytu pozwala na pobranie krwi (tj. Ht ≥ 33%), NeoRecormon należy podać pod koniec pobierania krwi.
Przez cały czas stosowania preparatu hematokryt nie powinien być większy niż 48%.

Zespół lekarzy prowadzących powinien ustalić dawkę leku indywidualnie u każdego pacjenta, ponieważ zależy ona od wymaganej ilości krwi do autotransfuzji i wewnętrznej rezerwy krwinek czerwonych:

1. Ilość krwi wymagana do autotransfuzji zależy od przewidywanej utraty krwi, sposobu ewentualnego konserwowania krwi oraz od stanu ogólnego pacjenta.
   Krew należy zebrać w ilości pozwalającej na uniknięcie przetaczania pacjentowi krwi homologicznej.
   Wymaganą ilość krwi autologicznej wyraża się w jednostkach; jedna jednostka na nomogramie odpowiada 180 ml krwinek czerwonych.
2. Możliwość pobrania krwi zależy przede wszystkim od objętości krwi pacjenta i początkowej wartości hematokrytu.

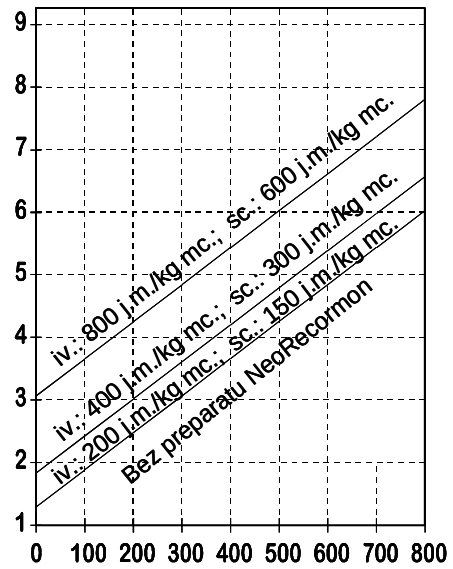
   Na podstawie obu wartości wylicza się wewnętrzną rezerwę krwinek czerwonych, według poniższego wzoru:

   Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych = objętość krwi [ml] x (hematokryt - 33)∶ 100
   kobiety: objętość krwi [ml] = 41 [ml/kg) x masa ciała [kg] + 1200 [ml]
   mężczyźni: objętość krwi [ml] = 44 [ml/kg] x masa ciała [kg] + 1600 [ml]
   (masa ciała ≥ 45 kg)

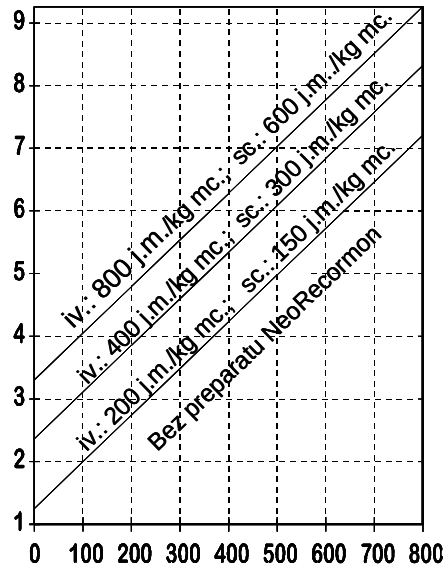
Na podstawie poniższych wykresów w zależności od ilości krwi wymaganej do autotransfuzji i od wewnętrznej rezerwy krwinek czerwonych u pacjenta można określić potrzebę stosowania oraz pojedynczą dawkę preparatu NeoRecormon.

Kobiety
Wymagana ilość krwi do autotransfuzji [jednostki]

Mężczyźni
Wymagana ilość krwi do autotransfuzji [jednostki]



Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych [ml]



Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych [ml]

Wyznaczoną w ten sposób pojedynczą dawkę należy podawać dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Maksymalna dawka podawana dożylnie nie może być większa niż 1600 j.m./kg masy ciała w ciągu tygodnia, a podawana podskórnie 1200 j.m./kg na tydzień.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

Podawanie preparatu NeoRecormon w celu "zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych" jest przeciwwskazane u pacjentów, którzy w miesiącu poprzedzającym leczenie przebyli zawał serca lub udar mózgu, u osób z niestabliną dławicą piersiową oraz u chorych o zwiększonym ryzyku wystąpienia zakrzepicy żył głębokich, np. z chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

NeoRecormon należy stosować ostrożnie w opornej na leczenie niedokrwistości z nadmiarem komórek blastycznych w fazie transformacji, w padaczce, przy podwyższonej liczbie płytek krwi, a także w przewlekłej niewydolności wątroby. Przed podaniem preparatu NeoRecormon należy wykluczyć niedobór kwasu foliowego i witaminy B_{12}, ponieważ niedobory te zmniejszają skuteczność leczenia.

Aby zapewnić skuteczną erytropoezę, u wszystkich pacjentów należy określić stężenie żelaza przed leczeniem i w jego trakcie. Może być niezbędne uzupełnianie żelaza, które należy prowadzić zgodnie z zaleceniami terapeutycznymi.

Poważne przeciążenie glinem z powodu leczenia niewydolności nerek może zmniejszać skuteczność preparatu NeoRecormon.

Wskazania do stosowania preparatu NeoRecormon należy określać indywidualnie u nie poddawanych dializie pacjentów ze stwardnieniem naczyń nerkowych, ponieważ nie można z całą pewnością wykluczyć nasilenia choroby nerek.

Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną, w tym również lekiem NeoRecormon, opisywano przypadki występowania wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej wywołanej obecnością przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie. Wykazano, że przeciwciała te reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami erytropetynowymi i u pacjentów, u których podejrzewana

jest lub potwierdzona obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie nie należy zamieniać leku na NeoRecormon (patrz punkt 4.8).

W razie stwierdzenia paradoksalnego zmniejszenia stężenia hemoglobiny i ciężkiej niedokrwistości z małą liczbą retykulocytów należy natychmiast przerwać leczenie epoetyną oraz oznaczyć miano przeciwciał przeciwko erytropoetynie w surowicy pacjenta. U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, leczonych interferonem, rybawiryną i jednocześnie epoetyną obserwowano przypadki PRCA. Epoetyny nie są zarejestrowane do leczenia niedokrwistości w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* może wystąpić podwyższone ciśnienie tętnicze lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza w przypadkach szybkiego zwiększenia hematokrytu. Jeżeli podwyższonego ciśnienia tętniczego nie można skorygować farmakologicznie, zaleca się tymczasowe odstawienie preparatu NeoRecormon. Zwłaszcza na początku leczenia zaleca się regularne kontrole ciśnienia tętniczego, w tym pomiędzy dializami. Może wystąpić przełom nadciśnieniowy z objawami przypominającymi encefalopatię, wymagający bezzwłocznej pomocy lekarza i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe, przeszywające, bóle głowy o typie migrenowym, które mogą być objawem ostrzegawczym.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* podczas leczenia preparatem NeoRecormon, zwłaszcza podawanego drogą dożylną, może dojść do umiarkowanego (w zakresie normy), zależnego od dawki, zwiększenia liczby płytek krwi. Zwiększenie to przemija w miarę trwania leczenia. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi przez pierwsze 8 tygodni leczenia.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* nie należy utrzymywać wartości stężenia hemoglobiny większych od stężenia zalecanego w rozdziale 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu i ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie podawania czynników stymulujących erytropoezę (ESA) w celu osiągnięcia docelowych stężeń hemoglobiny większych niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).
Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści związanych ze stosowaniem epoetyn, jeśli uzyskano wzrost wzrost stężenia hemoglobiny konieczny do kontrolowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczeń krwi.

U wcześniaków może dochodzić do nieznacznego zwiększenia liczby płytek krwi, zwłaszcza u dzieci przed 12. – 14. dniem życia, dlatego też należy regularnie kontrolować liczbę płytek krwi.

Wpływ na rozrost nowotworu
Epoetyny są czynnikami wzrostu, które przede wszystkim stymulują wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni komórek wielu różnych nowotworów. Tak, jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu, istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost nowotworów. W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych, epoetyny nie wykazywały zwiększenia przeżycia lub zmniejszenia ryzyka rozwoju nowotworu u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą nowotworom..
W kontrolowanych badaniach klinicznych, stosowanie produktu Neorecormon i innych czynników stymulujących erytropoezę (ESA) wykazano:
- skrócenie czasu do rozwoju nowotworu u pacjentów z zaawansowanym nowotworem głowy i szyi, poddanych radioterapii, u których uzyskano docelowo stężenie hemoglobiny wieksze od 14 g/dl (8,7 mmol/l).
- skrócenie całkowitego okresu przeżycia i zwiększenie śmiertelności związanej z progresją choroby w czasie 4 miesięcy u pacjentek rakiem piersi z przerzutami otrzymujących chemioterapię, u których osiągnięto stężenie hemoglobiny 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- zwiększenie ryzyka zgonów przy docelowym steżeniu hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z nowotworami złośliwymi, nie otrzymujących chemioterapii ani radioterapii. Czynniki stymulujące erytropoezę (ESA) nie są wskazane do stosowania w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie wskaźnika ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

Może wystąpić podwyższenie ciśnienia tętniczego, które można leczyć farmakologicznie. Zaleca się w związku z tym systematyczne kontrolowanie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia pacjentów z nowotworami.

U chorych na nowotwory należy kontrolować, w regularnych odstępach czasu, liczbę płytek krwi oraz stężenie hemoglobiny.

U pacjentów przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji możliwe jest zwiększenie liczby płytek krwi, zwykle w granicach normy. W związku z tym zaleca się u tych pacjentów kontrolowanie liczby płytek krwi co najmniej raz w tygodniu. Jeśli liczba płytek przekroczy 150×10^9/l lub, jeśli jest większa od wartości prawidłowych, NeoRecormon należy odstawić.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w związku ze zwiększeniem wartości hematokrytu w wyniku leczenia preparatem NeoRecormon, często niezbędne jest zwiększenie dawki heparyny podczas hemodializy. Nieodpowiednia dawka heparyny może prowadzić do niedrożności systemu dializacyjnego.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek narażonych na zakrzep przetoki należy rozważyć wczesną kontrolę przetoki i profilaktykę zakrzepów, np. przez podawanie kwasu acetylosalicylowego.

Podczas stosowania preparatu NeoRecormon należy regularnie kontrolować stężenie potasu i fosforanów w surowicy. Doniesiono o zwiększeniu stężenia potasu u kilku pacjentów z mocznicą, otrzymujących NeoRecormon, jednak przyczyna nie została ustalona. Jeśli podczas leczenia stężenie potasu zwiększy się, należy rozważyć przerwanie podawania preparatu NeoRecormon do czasu uzyskania normalizacji jego stężenia w surowicy.

W przypadku stosowania preparatu NeoRecormon u pacjentów przygotowywanych do autotransfuzji, należy przestrzegać zasad ogólnie przyjętych w krwiodawstwie, w szczególności:
- pobranie krwi dopuszczalne jest tylko u pacjentów, u których hematokryt jest ≥ 33% (stężenie hemoglobiny ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l]);
- pobierając krew od pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg należy zachować szczególne środki ostrożności;
- jednorazowo nie należy pobierać więcej niż około 12% obliczonej objętości krwi pacjenta. Leczenie preparatem NeoRecormon powinno być stosowane tylko u pacjentów, u których szczególnie ważne jest uniknięcie przetaczania krwi homologicznej; zawsze należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści podczas przetaczania krwi homologicznej.

Zastosowanie leku u zdrowych osób może prowadzić do nadmiernego zwiększenia wartości hematokrytu. Następstwem mogą być zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Jedna ampułkostrzykawka preparatu NeoRecormon zawiera do 0,3 mg fenyloalaniny jako substancji pomocniczej. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z ciężkimi postaciami fenyloketonurii.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej ampułkostrzykawce, co w zasadzie oznacza: wolny od jonów sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Dotychczasowe doświadczenia kliniczne nie wykazały interakcji preparatu NeoRecormon z innymi produktami leczniczymi.
W badaniach na zwierzętach wykazano, że epoetyna beta nie nasila toksycznego działania na szpik takich cytostatycznych produktów leczniczych, jak etopozyd, cisplatyna, cyklofosfamid i fluorouracyl.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania epoetyny beta w czasie ciąży.
Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz 5.3).
Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

NeoRecormon nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Na podstawie wyników badań klinicznych, obejmujących 1725 chorych, szacuje się, że u około 8% pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon wystąpią objawy niepożądane.

- Pacjenci z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek

Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas stosowania preparatu NeoRecormon jest podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilenie się istniejącego wcześniej nadciśnienia, zwłaszcza w przypadku szybkiego narastania wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4). Może dojść do przełomu nadciśnieniowego z objawami podobnymi do encefalopatii (tj. bóle głowy, zaburzenia świadomości, zaburzenia czuciowo-ruchowe takie jak: zaburzenia mowy lub niestabilny chód, aż do drgawek kloniczno-tonicznych); zmiany takie mogą wystąpić także u pojedynczych chorych z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym (patrz punkt 4.4).

Mogą pojawić się zakrzepy przetoki, zwłaszcza u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub z powikłaniami w obrębie przetoki (np. zwężeniem, tętniakiem), patrz punkt 4.4. W większości przypadków obserwuje się zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy z równoczesnym zwiększeniem wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4). Dodatkowo, w pojedynczych przypadkach obserwowano przemijające zwiększenie stężenia potasu i fosforanów w surowicy (patrz punkt 4.4).

W pojedynczych przypadkach zgłaszano występowanie wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA), spowodowanej przez neutralizujące przeciwciała przeciw erytropoetynie, powstające w związku z leczeniem preparatem NeoRecormon. W przypadku rozpoznania tego powikłania konieczne jest odstawienie preparatu NeoRecormon, przy czym nie należy zastępować tego leku innym białkiem erytropoetycznym (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia naczyń	Przełom nadciśnieniowy Nadciśnienie tętnicze	Niezbyt często (>0,1%, <1%) Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zakrzepica przetoki Nadpłytkopwość	Rzadko (>0,01%, <0,1%) Bardzo rzadko (<0,01%)

- Pacjenci z chorobą nowotworową

U pacjentów leczonych epoetyną beta często stwierdza się bóle głowy i nadciśnienie tętnicze, które można leczyć farmakologicznie (>1%, <10%) (patrz punkt 4.4).

U niektórych pacjentów obserwuje się zmniejszenie stężenia żelaza w surowicy (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych wykazano zwiększoną częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami złośliwymi leczonych preparatem NeoRecormon w porównaniu do nieleczonych pacjentów z grupy kontrolnej lub pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon częstość ta wynosi 7 % w porównaniu do 4 % u pacjentów z grupy kontrolnej; nie wiąże się to ze zwiększeniem śmiertelności z powodu powikłań zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia naczyń	Nadciśnienie tętnicze	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Incydent zakrzepowo-zatorowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

- Pacjenci zakwalifikowani do autologicznego przetoczenia krwi

Donoszono, że u pacjentów zakwalifikowanych do autologicznego przetoczenia krwi występuje nieco zwiększona częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych. Jednak nie stwierdzono związku przyczynowo-skutkowego z leczeniem preparatem NeoRecormon.

W badaniach prowadzonych pod kontrolą placebo przemijający niedobór żelaza był częstszy u pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon niż u pacjentów z grup kontrolnych (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

- Wcześniaki

Bardzo często stwierdza się zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy (>10%) (patrz punkt 4.4).

- Wszystkie wskazania

Rzadko (≥ 1/10 000 do ≤ 1 000) mogą wystąpić związane z leczeniem epoetyną beta reakcje skórne, takie jak wysypka, świąd, pokrzywka lub odczyn w miejscu wstrzyknięcia. W bardzo rzadkich przypadkach (≤ 1/10 000) opisywano reakcje rzekomoanafilaktyczne związane z leczeniem epoetyną beta. W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano jednak zwiększenia częstości występowania reakcji nadwrażliwości.
W bardzo rzadkich przypadkach (≤ 1/10 000), szczególnie na początku leczenia, obserwowano związane z leczeniem epoetyną beta objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze, bóle głowy, bóle kończyn, złe samopoczucie i (lub) bóle kości. Objawy te mają zazwyczaj niewielkie lub umiarkowane nasilenie i ustępują po kilku godzinach lub kilku dniach.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny preparatu NeoRecormon jest bardzo szeroki. Nie obserwowano objawów zatrucia nawet, gdy stężenia leku w surowicy były bardzo duże.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości; kod ATC: B03XA

Epoetyna beta ma identyczny skład aminokwasowy i węglowodanowy jak erytropoetyna izolowana z moczu chorych na niedokrwistość.
Erytropoetyna jest glikoproteiną pobudzającą tworzenie się erytrocytów z komórek prekursorowych. Jest czynnikiem pobudzającym mitozę i hormonem odpowiedzialnym za różnicowanie się komórek.

Skuteczność biologiczną epoetyny beta po podaniu dożylnym i podskórnym wykazano w wielu modelach zwierzęcych *in vivo* (na szczurach zdrowych i z mocznicą, myszach z policytemią oraz psach). Po podaniu epoetyny beta zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów, a także zwiększa się wbudowywanie żelaza ^{59}Fe.

In vitro, po inkubacji z epoetyną beta, wykazano zwiększenie wbudowywania ^{3}H-tymidyny do erytroidalnych komórek jądrzastych śledziony (w hodowli komórek śledziony mysiej).
W badaniach na hodowlach komórek szpiku ludzkiego wykazano, że epoetyna beta swoiście pobudza erytropoezę i nie wywiera wpływu na powstawanie krwinek białych. Nie wykazano, aby epoetyna beta działała cytotoksycznie na komórki szpiku kostnego lub na komórki skóry człowieka.

Jednorazowa dawka epoetyny beta nie powodowała zmian w zachowaniu, ani aktywności ruchowej myszy i nie wpływała na czynność układu krążenia i układu oddechowego psów.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu różnych komórek nowotworowych.

Przeżywalność i progresję guzów oceniano w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów; cztery z tych badań były podwójnie zaślepione i kontrolowane placebo, a jedno było badaniem otwartym. Do dwóch badań rekrutowano pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12–14 g/dl. W badaniu otwartym nie zaobserwowano różnic w przeżywalności ogólnej pomiędzy pacjentami leczonymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką i pacjentami z grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych za pomocą placebo współczynniki ryzyka względnego dla przeżywalności ogólnej wynosiły od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost umieralności wśród pacjentów, u których występowała niedokrwistość związaną z chorobą nowotworową i, otrzymujących rekombinowaną erytropoetynę ludzką, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Ogólne

wyniki tych badań dotyczące przeżywalności nie dawały się w sposób zadowalający wyjaśnić różnicami w częstości występowania zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami otrzymującymi rekombinowaną erytropoetynę ludzką i pacjentami z grup kontrolnych.

Metaanaliza oparta na danych jednostkowych, zawierajaca dane ze wszystkich 12 kontrolowanych badań klinicznych z udziałem pacjentów onkologicznych z niedokrwistością leczonych produktem Neorecormon (n=2301) wykazała ogólny czynnik ryzyka określajacego czas przeżycia 1,13 z korzyścią dla grupy kontrolnej (95%, CI 0,87;1,46). W grupie pacjentów z hemoglobiną na poziomie ≤ 10 g/l (n=899), czynnik ryzyka określajacego czas przeżycia wyniósł 0,98 (95%, CI 0,68 do1,40). Relatywnie zwiększone ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych było obserwowane w całym zakresie populacji w badaniach (RR 1,62; 95%, CI 1,13; 2,31).

Przeprowadzono analizę w grupie pacjentów liczącej ponad 13 900 chorych z nowotworem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemio- i radioterapią oraz nieleczonych), uczesniczących w 53 kontrolowanych badaniach z użyciem kilku epoetyn. Metaanaliza dotycząca całkowitego przeżycia pacjentów wykazała, że współczynnik ryzyka wynosi 1,06 na korzyść grupy kontrolnej (95%CI: 1,00; 1,12; 53 badania w grupie 13 933 pacjentów). W grupie pacjentów z nowotworem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka wynosił 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 badań w grupie 10 441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie zwiększone ryzyko względne zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną (patrz punkt 4.4).

Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną bardzo rzadko obserwowano pojawienie się przeciwciał neutralizujących erytropoetynę z lub bez towarzyszącej wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyczne przeprowadzone u zdrowych ochotników oraz pacjentów z mocznicą wykazały, że okres półtrwania podanej dożylnie epoetyny beta wynosi 4 do 12 godzin, zaś jej objętość dystrybucji równa jest 1 do 2 krotnej objętości osocza. Analogiczne wyniki uzyskano w doświadczeniach na szczurach z mocznicą i zdrowych.

Po podskórnym podaniu epoetyny beta pacjentom z mocznicą, przedłużone wchłanianie prowadzi do powstania plateau stężenia w surowicy, a maksymalne stężenie osiągane jest średnio po 12 - 28 godzinach. Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu podskórnym jest dłuższy niż po podaniu dożylnym i wynosi średnio 13 - 28 godzin.

Biodostępność epoetyny beta podanej podskórnie wynosi 23 - 42% w porównaniu do podania dożylnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.
W badaniach działania rakotwórczego homologicznej erytropoetyny u myszy nie zaobserwowano żadnych zjawisk wskazujących na możliwość proliferacji lub rozrostu nowotworowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mocznik,
Sodu chlorek,
Polisorbat 20,

Sodu diwodorofosforan dwuwodny,
Disodu fosforan dwunastowodny,
Wapnia chlorek dwuwodny,
Glicyna,
L-leucyna,
L-izoleucyna,
L-treonina,
L-kwas glutaminowy,
L-fenyloalanina,
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Wobec braku badań dotyczących niezgodności farmaceutycznych, nie powinno się mieszać tego produktu z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres trwałości

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2˚C – 8˚C).

Przechowywać ampułkostrzykawkę w tekturowym opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

W celu ambulatoryjnego podawania leku w można jednorazowo wyjąć preparat z lodówki i przechowywać go w temperaturze pokojowej (do 25°C) nie dłużej niż 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,3 ml roztworu w ampułkostrzykawce (szkło typu I) z kapturkiem ochronnym i końcówką tłoka (teflonizowana guma) oraz z igłą 27G1/2.
Wielkość opakowania 1 lub 6 sztuk.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przed użyciem umyć ręce!

1. Wyjąć z opakowania jedną ampułkostrzykawkę i sprawdzić czy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i bez widocznych cząstek. Zdjąć ochronny kapturek z ampułkostrzykawki.
2. Wyjąć jedną igłę z opakowania, założyć ją na ampułkostrzykawkę i zdjąć nasadkę ochronną z igły.
3. Trzymając ampułkostrzykawkę pionowo, igłą skierowaną ku górze, usunąć powietrze z ampułkostrzykawki i igły, delikatnie przesuwając tłok do góry. Przesuwać tłok, aż w ampułkostrzykawce pozostanie tylko przepisana ilość roztworu.
4. Przetrzeć skórę w miejscu wstrzyknięcia wacikiem z alkoholem. Utworzyć fałd skóry, chwytając ją między kciuk i palec wskazujący. Uchwycić ampułkostrzykawkę w pobliżu igły i wbić igłę w fałd skóry szybkim, energicznym ruchem. Wstrzyknąć roztwór preparatu NeoRecormon. Szybko usunąć igłę i ucisnąć miejsce wstrzyknięcia suchym, jałowym gazikiem.

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/029 - 030

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lipca 1997
Data przedłużenia pozwolenia: 16 lipca 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 3 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułkostrzykawka zawiera w 0,3 ml roztworu do wstrzykiwań 3 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 24,9 mikrogramom epoetyny beta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny).
Jeden ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 10 000 j.m. epoetyny beta.

* wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO)

Substancje pomocnicze:
Fenyloalanina (do 0,3 mg w 1 ampułkostrzykawce)
Sód (mniej niż 1 mmol w 1 ampułkostrzykawce)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Bezbarwny, przezroczysty do lekko opalizującego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawowej niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek u dorosłych i dzieci .
- Zapobieganie niedokrwistości wcześniaków u dzieci z masą urodzeniową od 750 g do 1500 g, urodzonych przed 34 tygodniem ciąży.
- Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).
- Zwiększenie liczby autologicznych krwinek czerwonych u osób przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji.
  W tym wskazaniu należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość powikłań zakrzepowo-zatorowych. Leczenie wskazane jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina 10-13 g/dl [6,21-8,07 mmol/l], bez niedoboru żelaza), jeśli nie ma możliwości przechowania wystarczającej ilości krwi własnej, zaś przewidziany planowany zabieg chirurgiczny wymaga przetoczenia znacznej objętości krwi (4 lub więcej jednostek przetoczeniowych u kobiet i 5 lub więcej u mężczyzn).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem NeoRecormon powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w prowadzeniu chorych ze stanami wymienionymi we wskazaniach. Ponieważ opisywano pojedyncze przypadki reakcji rzekomoanafilaktycznych, zaleca się, aby pierwszą dawkę leku podać pod kontrolą lekarza.
NeoRecormon w ampułkostrzykawce jest gotowy do użycia. Można wstrzyknąć wyłącznie tylko roztwór leku, który jest przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny i bez widocznych cząstek.

NeoRecormon w ampułkostrzykawce jest jałowy lecz nie zawiera środków konserwujących. W żadnym przypadku nie wolno używać strzykawki do podania więcej niż jednej dawki leku; produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Leczenie pacjentów dorosłych i dzieci z objawową niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek:
Objawy i następstwa niedokrwistości różnią się w zależności od wieku, płci, ogólnego nasilenia choroby. Z tego powodu niezbędna jest indywidualna ocena lekarska każdego pacjenta i przebiegu jego choroby. NeoRecormon powinien być podawany podskórnie lub dożylnie, tak aby zwiększyć stężenie hemoglobiny nie wiecej niż do 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów nie poddawanych hemodializie lepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć nakłuwania żył obwodowych. Wstrzyknięcie dożylne powinno trwać około 2 minut i można je wykonać np. u pacjentów hemodializowanych przez przetokę tętniczo-żylną pod koniec dializy.

Różnice pomiędzy pacjentami powodują, że w indywdualnych przypadkach mogą być pożądane indywidualne wartości docelowe hemoglobiny, poniżej lub powyżej wartości opisanych. Zróżnicowanie wartości hemoglobiny powinno być osiągane poprzez dobór dawki leku oraz z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości hemoglobiny pomiędzy 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Powinno się unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Wskazówki dotyczące odpowiedniego dobierania dawki leku gdy stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl są przedstawione poniżej.

Powinno się unikać wzrostu stężenia hemoglobiny wiekszego niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w czasie 4 tygodni. Jeśli taki przypadek się zdarzy, powinno się znmienić odpowiednio dawkę leku według poniższego opisu. Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciagu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny zwiększa się i osiaga wartość 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal zwieksza się, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki.

Pacjenci powinni być starannie obserwowani, tak żeby ustalić najmniejszą dawkę produktu Neorecormon, która zapewni prawidłową kontrolę objawów niedokrwistości.

U pacjentów z nadciśnieniem lub chorobami układu sercowo-naczyniowego, naczyń mózgowych lub obwodowych, tygodniowe zwiększenie stężenia hemoglobiny i docelową wartość hemoglobiny należy ustalać indywidualnie, biorąc pod uwagę stan kliniczny.

Leczenie preparatem NeoRecormon składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania wartości hematokrytu
- Podawanie podskórne:
  Dawka początkowa wynosi 20 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Dawkę można zwiększać, co 4 tygodnie o 20 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu. jeśli wzrost stężenia hemoglobiny jest niewystarczający (<0,25 g/dl na tydzień).
  Dawkę tygodniową można podzielić na dawki podawane codziennie.
- Podawanie dożylne:
  Dawka początkowa wynosi 40 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Po 4 tygodniach dawkę można zwiększyć do 80 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu, następnie w razie potrzeby dawkę można zwiększyć o 20 j.m./kg, trzy razy w tygodniu, w odstępach miesięcznych.

Nie wolno podawać dawki większej niż 720 j.m./kg masy ciała na tydzień, zarówno dożylnie jak i podskórnie.

2. Faza podtrzymywania wartości hematokrytu
W celu utrzymania wartości hemoglobiny między 10 a 12 g/dl początkowo dawkę redukuje się do połowy dawki stosowanej wcześniej. Następnie co 1 lub 2 tygodnie ustala się dawkę indywidualnie dla każdego pacjenta (dawka podtrzymująca).

W przypadku podawania podskórnego dawkę tygodniową można podać w jednym wstrzyknięciu raz w tygodniu lub podzielić na 3 do 7 podań w tygodniu. U pacjentów, u których uzyskano stabilną wartość hematokrytu podczas podawania preparatu NeoRecormon jeden raz w tygodniu, możliwe jest podawanie w jednym wstrzyknięciu co dwa tygodnie. W takim przypadku może być konieczne zwiększenie dawki.

Wyniki badań klinicznych u dzieci wskazują, że dawka lecznicza preparatu NeoRecormon jest na ogół tym większa, im młodszy jest pacjent. Mimo to, u dzieci należy stosować zalecany wyżej schemat dawkowania, ponieważ nie można przewidzieć indywidualnej reakcji na lek.

Leczenie preparatem NeoRecormon jest leczeniem długotrwałym. Niemniej jednak można je przerwać, w razie konieczności, w każdej chwili. Dane dotyczące schematu dawkowania jeden raz w tygodniu oparte są na badaniach obejmujących okres 24 tygodni terapii.

Zapobieganie niedokrwistości wcześniaków:
Roztwór leku podaje się podskórnie w dawce 250 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu. Leczenie preparatem NeoRecormon należy rozpocząć tak szybko, jak to możliwe, najlepiej w 3. dniu życia. Korzyści z podania preparatu NeoRecormon u wcześniaków, którym wcześniej przetoczono krew, prawdopodobnie będą mniejsze niż u dzieci, którym krwi nie przetaczano. Leczenie powinno trwać 6 tygodni.

Leczenie objawowej niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej:
Pacjentom z niedokrwistością (to znaczy stężenie hemoglobiny ≤10 g/dl (6,2 mmol/l)) przygotowany roztwór leku podaje się podskórnie. Objawy i następstwa niedokrwistości różnią się w zależności od wieku, płci, ogólnego nasilenia choroby. Z tego powodu niezbędna jest indywidualna ocena lekarska każdego pacjenta i przebiegu jego choroby.

Dawka tygodniowa może być podawana w postaci jednego wstrzyknięcia na tydzień lub w dawkach podzielonych, podawanych 3 do 7 razy w tygodniu.

Zalecana dawka początkowa wynosi 30 000 j.m. na tydzień (co odpowiada około 450 j.m./kg masy ciała na tydzień, w przeliczeniu na przeciętną masę ciała).

Z powodu różnic między pacjentami obserwuje się indywidualne osiagane stężenia hemoglobiny, poniżej lub powyżej oczekiwanej wartości dla danego pacjenta. Ta różnorodność uzyskanych stężeń hemoglobiny powinna być korygowana dawką produktu, tak by docelowe stężenie hemoglobiny było w zakresie 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej znajduje się wskazówka odnośnie postępowania w wypadku przekroczenia wartości stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l)

Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), dotychczasowe dawkowanie należy utrzymać. Jeśli stężenie hemoglobiny nie zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), należy rozważyć podwojenie tygodniowej dawki leku. Jeśli po 8 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny nie zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), uzyskanie odpowiedzi jest mało prawdopodobne i należy przerwać podawanie leku.
Leczenie należy kontynuować do 4 tygodni od zakończenia chemioterapii.

Dawka maksymalna nie powinna przekraczać 60 000 j.m. tygodniowo.

Po osiągnięciu u pacjenta celu terapeutycznego należy zmniejszyć dawkę o 25-50%, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na pożądanym poziomie. Następnie należy rozważyć odpowiednie zmiany dawek leku.

Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) dawkę należy zmniejszyć o około 25% do 50%. Leczenie produktem Neorecormon powinno być okresowo wstrzymane w przypadku, gdy stężenie hemoglobiny jest większe niż 13 g/dl (8,1 mmol/l). Leczenie powinno być wznowione z zastosowaniem dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki, w momencie obniżenia stężenia hemoglobiny do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l) lub mniejszej.

Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększyło się o więcej niż 2 g/dl (1,3 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę leku o 25 do 50%.

Pacjenci powinni być starannie obserwowani, tak żeby ustalić najmniejszą dawkę produktu Neorecormon, która zapewni prawidłową kontrolę objawów niedokrwistości.

Zastosowanie w celu zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych:
Roztwór preparatu podaje się dożylnie (przez około 2 minuty) lub podskórnie. NeoRecormon stosuje się dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Jeśli wartość hematokrytu pozwala na pobranie krwi (tj. Ht ≥ 33%), NeoRecormon należy podać pod koniec pobierania krwi.
Przez cały czas stosowania preparatu hematokryt nie powinien być większy niż 48%.

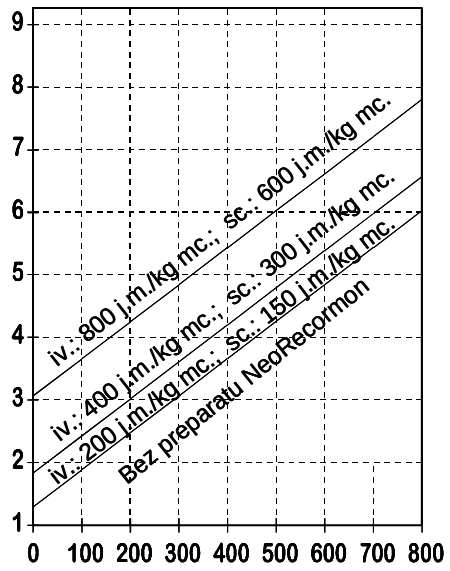
Zespół lekarzy prowadzących powinien ustalić dawkę leku indywidualnie u każdego pacjenta, ponieważ zależy ona od wymaganej ilości krwi do autotransfuzji i wewnętrznej rezerwy krwinek czerwonych:

1. Ilość krwi wymagana do autotransfuzji zależy od przewidywanej utraty krwi, sposobu ewentualnego konserwowania krwi oraz od stanu ogólnego pacjenta.
   Krew należy zebrać w ilości pozwalającej na uniknięcie przetaczania pacjentowi krwi homologicznej.
   Wymaganą ilość krwi autologicznej wyraża się w jednostkach; jedna jednostka na nomogramie odpowiada 180 ml krwinek czerwonych.
2. Możliwość pobrania krwi zależy przede wszystkim od objętości krwi pacjenta i początkowej wartości hematokrytu. Na podstawie obu wartości wylicza się wewnętrzną rezerwę krwinek czerwonych, według poniższego wzoru:

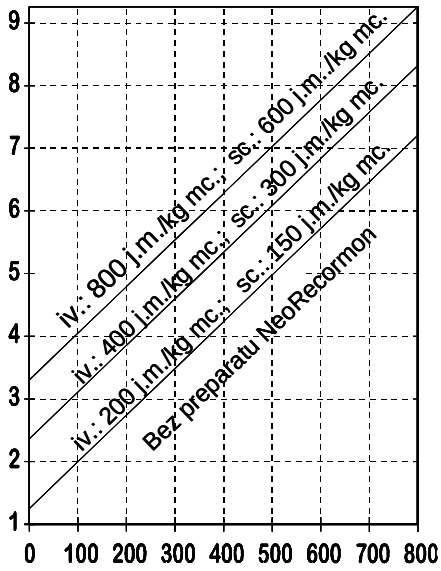
   Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych = objętość krwi [ml] x (hematokryt - 33)∶ 100
   kobiety: objętość krwi [ml] = 41 [ml/kg) x masa ciała [kg] + 1200 [ml]
   mężczyźni: objętość krwi [ml] = 44 [ml/kg] x masa ciała [kg] + 1600 [ml]
   (masa ciała ≥ 45 kg)

Na podstawie poniższych wykresów w zależności od ilości krwi wymaganej do autotransfuzji i od wewnętrznej rezerwy krwinek czerwonych u pacjenta można określić potrzebę stosowania oraz pojedynczą dawkę preparatu NeoRecormon.

Kobiety Wymagana ilość krwi do autotransfuzji [jednostki]	Mężczyźni Wymagana ilość krwi do autotransfuzji [jednostki]



Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych [ml]



Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych [ml]

Wyznaczoną w ten sposób pojedynczą dawkę należy podawać dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Maksymalna dawka podawana dożylnie nie może być większa niż 1600 j.m./kg masy ciała w ciągu tygodnia, a podawana podskórnie 1200 j.m./kg na tydzień.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

Podawanie preparatu NeoRecormon w celu "zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych" jest przeciwwskazane u pacjentów, którzy w miesiącu poprzedzającym leczenie przebyli zawał serca lub udar mózgu, u osób z niestabliną dławicą piersiową oraz u chorych o zwiększonym ryzyku wystąpienia zakrzepicy żył głębokich, np. z chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

NeoRecormon należy stosować ostrożnie w opornej na leczenie niedokrwistości z nadmiarem komórek blastycznych w fazie transformacji, w padaczce, przy podwyższonej liczbie płytek krwi, a także w przewlekłej niewydolności wątroby. Przed podaniem preparatu NeoRecormon należy wykluczyć niedobór kwasu foliowego i witaminy B_{12}, ponieważ niedobory te zmniejszają skuteczność leczenia.

Aby zapewnić skuteczną erytropoezę, u wszystkich pacjentów należy określić stężenie żelaza przed leczeniem i w jego trakcie. Może być niezbędne uzupełnianie żelaza, które należy prowadzić zgodnie z zaleceniami terapeutycznymi.

Poważne przeciążenie glinem z powodu leczenia niewydolności nerek może zmniejszać skuteczność preparatu NeoRecormon.

Wskazania do stosowania preparatu NeoRecormon należy określać indywidualnie u nie poddawanych dializie pacjentów ze stwardnieniem naczyń nerkowych, ponieważ nie można z całą pewnością wykluczyć nasilenia choroby nerek.

Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną, w tym również lekiem NeoRecormon, opisywano przypadki występowania wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej wywołanej obecnością przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie. Wykazano, że przeciwciała te

reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami erytropetynowymi i u pacjentów, u których podejrzewana jest lub potwierdzona obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie nie należy zamieniać leku na NeoRecormon (patrz punkt 4.8).

W razie stwierdzenia paradoksalnego zmniejszenia stężenia hemoglobiny i ciężkiej niedokrwistości z małą liczbą retykulocytów należy natychmiast przerwać leczenie epoetyną oraz oznaczyć miano przeciwciał przeciwko erytropoetynie w surowicy pacjenta. U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, leczonych interferonem, rybawiryną i jednocześnie epoetyną obserwowano przypadki PRCA. Epoetyny nie są zarejestrowane do leczenia niedokrwistości w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* może wystąpić podwyższone ciśnienie tętnicze lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza w przypadkach szybkiego zwiększenia hematokrytu. Jeżeli podwyższonego ciśnienia tętniczego nie można skorygować farmakologicznie, zaleca się tymczasowe odstawienie preparatu NeoRecormon. Zwłaszcza na początku leczenia zaleca się regularne kontrole ciśnienia tętniczego, w tym pomiędzy dializami. Może wystąpić przełom nadciśnieniowy z objawami przypominającymi encefalopatię, wymagający bezzwłocznej pomocy lekarza i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe, przeszywające, bóle głowy o typie migrenowym, które mogą być objawem ostrzegawczym.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* podczas leczenia preparatem NeoRecormon, zwłaszcza podawanego drogą dożylną, może dojść do umiarkowanego (w zakresie normy), zależnego od dawki, zwiększenia liczby płytek krwi. Zwiększenie to przemija w miarę trwania leczenia. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi przez pierwsze 8 tygodni leczenia.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* nie należy utrzymywać wartości stężenia hemoglobiny większych od stężenia zalecanego w rozdziale 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu i ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie podawania czynników stymulujących erytropoezę (ESA) w celu osiągnięcia docelowych stężeń hemoglobiny większych niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).
Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści związanych ze stosowaniem epoetyn, jeśli uzyskano wzrost wzrost stężenia hemoglobiny konieczny do kontrolowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczeń krwi.

U wcześniaków może dochodzić do nieznacznego zwiększenia liczby płytek krwi, zwłaszcza u dzieci przed 12. – 14. dniem życia, dlatego też należy regularnie kontrolować liczbę płytek krwi.

Wpływ na rozrost nowotworu
Epoetyny są czynnikami wzrostu, które przede wszystkim stymulują wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni komórek wielu różnych nowotworów. Tak, jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu, istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost nowotworów. W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych, epoetyny nie wykazywały zwiększenia przeżycia lub zmniejszenia ryzyka rozwoju nowotworu u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą nowotworom..
W kontrolowanych badaniach klinicznych, stosowanie produktu Neorecormon i innych czynników stymulujących erytropoezę (ESA) wykazano:
- skrócenie czasu do rozwoju nowotworu u pacjentów z zaawansowanym nowotworem głowy i szyi, poddanych radioterapii, u których uzyskano docelowo stężenie hemoglobiny wieksze od 14 g/dl (8,7 mmol/l).
- skrócenie całkowitego okresu przeżycia i zwiększenie śmiertelności związanej z progresją choroby w czasie 4 miesięcy u pacjentek rakiem piersi z przerzutami otrzymujących chemioterapię, u których osiągnięto stężenie hemoglobiny 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- zwiększenie ryzyka zgonów przy docelowym steżeniu hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z nowotworami złośliwymi, nie otrzymujących chemioterapii ani radioterapii. Czynniki stymulujące erytropoezę (ESA) nie są wskazane do stosowania w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie wskaźnika ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

Może wystąpić podwyższenie ciśnienia tętniczego, które można leczyć farmakologicznie. Zaleca się w związku z tym systematyczne kontrolowanie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia pacjentów z nowotworami.

U chorych na nowotwory należy kontrolować, w regularnych odstępach czasu, liczbę płytek krwi oraz stężenie hemoglobiny.

U pacjentów przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji możliwe jest zwiększenie liczby płytek krwi, zwykle w granicach normy. W związku z tym zaleca się u tych pacjentów kontrolowanie liczby płytek krwi co najmniej raz w tygodniu. Jeśli liczba płytek przekroczy 150 x 10^9/l lub, jeśli jest większa od wartości prawidłowych, NeoRecormon należy odstawić.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w związku ze zwiększeniem wartości hematokrytu w wyniku leczenia preparatem NeoRecormon, często niezbędne jest zwiększenie dawki heparyny podczas hemodializy. Nieodpowiednia dawka heparyny może prowadzić do niedrożności systemu dializacyjnego.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek narażonych na zakrzep przetoki należy rozważyć wczesną kontrolę przetoki i profilaktykę zakrzepów, np. przez podawanie kwasu acetylosalicylowego.

Podczas stosowania preparatu NeoRecormon należy regularnie kontrolować stężenie potasu i fosforanów w surowicy. Doniesiono o zwiększeniu stężenia potasu u kilku pacjentów z mocznicą, otrzymujących NeoRecormon, jednak przyczyna nie została ustalona. Jeśli podczas leczenia stężenie potasu zwiększy się, należy rozważyć przerwanie podawania preparatu NeoRecormon do czasu uzyskania normalizacji jego stężenia w surowicy.

W przypadku stosowania preparatu NeoRecormon u pacjentów przygotowywanych do autotransfuzji, należy przestrzegać zasad ogólnie przyjętych w krwiodawstwie, w szczególności:
- pobranie krwi dopuszczalne jest tylko u pacjentów, u których hematokryt jest ≥ 33% (stężenie hemoglobiny ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l]);
- pobierając krew od pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg należy zachować szczególne środki ostrożności;
- jednorazowo nie należy pobierać więcej niż około 12% obliczonej objętości krwi pacjenta.

Leczenie preparatem NeoRecormon powinno być stosowane tylko u pacjentów, u których szczególnie ważne jest uniknięcie przetaczania krwi homologicznej; zawsze należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści podczas przetaczania krwi homologicznej.

Zastosowanie leku u zdrowych osób może prowadzić do nadmiernego zwiększenia wartości hematokrytu. Następstwem mogą być zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Jedna ampułkostrzykawka preparatu NeoRecormon zawiera do 0,3 mg fenyloalaniny jako substancji pomocniczej. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z ciężkimi postaciami fenyloketonurii.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej ampułkostrzykawce, co w zasadzie oznacza: wolny od jonów sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Dotychczasowe doświadczenia kliniczne nie wykazały interakcji preparatu NeoRecormon z innymi produktami leczniczymi.
W badaniach na zwierzętach wykazano, że epoetyna beta nie nasila toksycznego działania na szpik takich cytostatycznych produktów leczniczych, jak etopozyd, cisplatyna, cyklofosfamid i fluorouracyl.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania epoetyny beta w czasie ciąży.
Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz 5.3).
Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

NeoRecormon nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Na podstawie wyników badań klinicznych, obejmujących 1725 chorych, szacuje się, że u około 8% pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon wystąpią objawy niepożądane.

- Pacjenci z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek

Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas stosowania preparatu NeoRecormon jest podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilenie się istniejącego wcześniej nadciśnienia, zwłaszcza w przypadku szybkiego narastania wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4). Może dojść do przełomu nadciśnieniowego z objawami podobnymi do encefalopatii (tj. bóle głowy, zaburzenia świadomości, zaburzenia czuciowo-ruchowe takie jak: zaburzenia mowy lub niestabilny chód, aż do drgawek kloniczno-tonicznych); zmiany takie mogą wystąpić także u pojedynczych chorych z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym (patrz punkt 4.4).

Mogą pojawić się zakrzepy przetoki, zwłaszcza u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub z powikłaniami w obrębie przetoki (np. zwężeniem, tętniakiem), patrz punkt 4.4. W większości przypadków obserwuje się zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy z równoczesnym zwiększeniem wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4). Dodatkowo, w pojedynczych przypadkach obserwowano przemijające zwiększenie stężenia potasu i fosforanów w surowicy (patrz punkt 4.4).

W pojedynczych przypadkach zgłaszano występowanie wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA), spowodowanej przez neutralizujące przeciwciała przeciw erytropoetynie, powstające w związku z leczeniem preparatem NeoRecormon. W przypadku rozpoznania tego powikłania konieczne jest odstawienie preparatu NeoRecormon, przy czym nie należy zastępować tego leku innym białkiem erytropoetycznym (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia naczyń	Przełom nadciśnieniowy Nadciśnienie tętnicze	Niezbyt często (>0,1%, <1%) Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zakrzepica przetoki Nadpłytkopwość	Rzadko (>0,01%, <0,1%) Bardzo rzadko (<0,01%)

- Pacjenci z chorobą nowotworową

U pacjentów leczonych epoetyną beta często stwierdza się bóle głowy i nadciśnienie tętnicze, które można leczyć farmakologicznie (>1%, <10%) (patrz punkt 4.4).

U niektórych pacjentów obserwuje się zmniejszenie stężenia żelaza w surowicy (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych wykazano zwiększoną częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami złośliwymi leczonych preparatem NeoRecormon w porównaniu do nieleczonych pacjentów z grupy kontrolnej lub pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon częstość ta wynosi 7 % w porównaniu do 4 % u pacjentów z grupy kontrolnej; nie wiąże się to ze zwiększeniem śmiertelności z powodu powikłań zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia naczyń	Nadciśnienie tętnicze	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Incydent zakrzepowo-zatorowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

- Pacjenci zakwalifikowani do autologicznego przetoczenia krwi

Donoszono, że u pacjentów zakwalifikowanych do autologicznego przetoczenia krwi występuje nieco zwiększona częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych. Jednak nie stwierdzono związku przyczynowo-skutkowego z leczeniem preparatem NeoRecormon.

W badaniach prowadzonych pod kontrolą placebo przemijający niedobór żelaza był częstszy u pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon niż u pacjentów z grup kontrolnych (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

- Wcześniaki

Bardzo często stwierdza się zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy (>10%) (patrz punkt 4.4).

- Wszystkie wskazania

Rzadko (≥ 1/10 000 do ≤ 1 000)mogą wystąpić związane z leczeniem epoetyną beta reakcje skórne, takie jak wysypka, świąd, pokrzywka lub odczyn w miejscu wstrzyknięcia. W bardzo rzadkich przypadkach (≤ 1/10 000)opisywano reakcje rzekomoanafilaktyczne związane z leczeniem epoetyną beta. W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano jednak zwiększenia częstości występowania reakcji nadwrażliwości.
W bardzo rzadkich przypadkach (≤ 1/10 000), szczególnie na początku leczenia, obserwowano związane z leczeniem epoetyną beta objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze, bóle głowy, bóle kończyn, złe samopoczucie i (lub) bóle kości. Objawy te mają zazwyczaj niewielkie lub umiarkowane nasilenie i ustępują po kilku godzinach lub kilku dniach.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny preparatu NeoRecormon jest bardzo szeroki. Nie obserwowano objawów zatrucia nawet, gdy stężenia leku w surowicy były bardzo duże.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości; kod ATC: B03XA

Epoetyna beta ma identyczny skład aminokwasowy i węglowodanowy jak erytropoetyna izolowana z moczu chorych na niedokrwistość.
Erytropoetyna jest glikoproteiną pobudzającą tworzenie się erytrocytów z komórek prekursorowych. Jest czynnikiem pobudzającym mitozę i hormonem odpowiedzialnym za różnicowanie się komórek.

Skuteczność biologiczną epoetyny beta po podaniu dożylnym i podskórnym wykazano w wielu modelach zwierzęcych *in vivo* (na szczurach zdrowych i z mocznicą, myszach z policytemią oraz psach). Po podaniu epoetyny beta zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów, a także zwiększa się wbudowywanie żelaza ^{59}Fe.

In vitro, po inkubacji z epoetyną beta, wykazano zwiększenie wbudowywania ^{3}H-tymidyny do erytroidalnych komórek jądrzastych śledziony (w hodowli komórek śledziony mysiej).
W badaniach na hodowlach komórek szpiku ludzkiego wykazano, że epoetyna beta swoiście pobudza erytropoezę i nie wywiera wpływu na powstawanie krwinek białych. Nie wykazano, aby epoetyna beta działała cytotoksycznie na komórki szpiku kostnego lub na komórki skóry człowieka.

Jednorazowa dawka epoetyny beta nie powodowała zmian w zachowaniu, ani aktywności ruchowej myszy i nie wpływała na czynność układu krążenia i układu oddechowego psów.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu różnych komórek nowotworowych.

Przeżywalność i progresję guzów oceniano w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów; cztery z tych badań były podwójnie zaślepione i kontrolowane placebo, a jedno było badaniem otwartym. Do dwóch badań rekrutowano pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12–14 g/dl. W badaniu otwartym nie zaobserwowano różnic w przeżywalności ogólnej pomiędzy pacjentami leczonymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką i pacjentami z grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych za pomocą placebo współczynniki ryzyka względnego dla przeżywalności ogólnej wynosiły od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost umieralności wśród pacjentów, u których występowała niedokrwistość związaną z chorobą nowotworową i, otrzymujących rekombinowaną erytropoetynę ludzką, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Ogólne

wyniki tych badań dotyczące przeżywalności nie dawały się w sposób zadowalający wyjaśnić różnicami w częstości występowania zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami otrzymującymi rekombinowaną erytropoetynę ludzką i pacjentami z grup kontrolnych.

Metaanaliza oparta na danych jednostkowych, zawierajaca dane ze wszystkich 12 kontrolowanych badań klinicznych z udziałem pacjentów onkologicznych z niedokrwistością leczonych produktem Neorecormon (n=2301) wykazała ogólny czynnik ryzyka określajacego czas przeżycia 1,13 z korzyścią dla grupy kontrolnej (95%, CI 0,87;1,46). W grupie pacjentów z hemoglobiną na poziomie ≤ 10 g/l (n=899), czynnik ryzyka określajacego czas przeżycia wyniósł 0,98 (95%, CI 0,68 do1,40). Relatywnie zwiększone ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych było obserwowane w całym zakresie populacji w badaniach (RR 1,62; 95%, CI 1,13; 2,31).

Przeprowadzono analizę w grupie pacjentów liczącej ponad 13 900 chorych z nowotworem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemio- i radioterapią oraz nieleczonych), uczesniczących w 53 kontrolowanych badaniach z użyciem kilku epoetyn. Metaanaliza dotycząca całkowitego przeżycia pacjentów wykazała, że współczynnik ryzyka wynosi 1,06 na korzyść grupy kontrolnej (95%CI: 1,00; 1,12; 53 badania w grupie 13 933 pacjentów). W grupie pacjentów z nowotworem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka wynosił 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 badań w grupie 10 441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie zwiększone ryzyko względne zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną (patrz punkt 4.4).

Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną bardzo rzadko obserwowano pojawienie się przeciwciał neutralizujących erytropoetynę z lub bez towarzyszącej wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyczne przeprowadzone u zdrowych ochotników oraz pacjentów z mocznicą wykazały, że okres półtrwania podanej dożylnie epoetyny beta wynosi 4 do 12 godzin, zaś jej objętość dystrybucji równa jest 1 do 2 krotnej objętości osocza. Analogiczne wyniki uzyskano w doświadczeniach na szczurach z mocznicą i zdrowych.

Po podskórnym podaniu epoetyny beta pacjentom z mocznicą, przedłużone wchłanianie prowadzi do powstania plateau stężenia w surowicy, a maksymalne stężenie osiągane jest średnio po 12 - 28 godzinach. Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu podskórnym jest dłuższy niż po podaniu dożylnym i wynosi średnio 13 - 28 godzin.

Biodostępność epoetyny beta podanej podskórnie wynosi 23 - 42% w porównaniu do podania dożylnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.
W badaniach działania rakotwórczego homologicznej erytropoetyny u myszy nie zaobserwowano żadnych zjawisk wskazujących na możliwość proliferacji lub rozrostu nowotworowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mocznik,
Sodu chlorek,
Polisorbat 20,

Sodu diwodorofosforan dwuwodny,
Disodu fosforan dwunastowodny,
Wapnia chlorek dwuwodny,
Glicyna,
L-leucyna,
L-izoleucyna,
L-treonina,
L-kwas glutaminowy,
L-fenyloalanina,
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Wobec braku badań dotyczących niezgodności farmaceutycznych, nie powinno się mieszać tego produktu z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres trwałości

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2˚C – 8˚C).

Przechowywać ampułkostrzykawkę w tekturowym opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

W celu ambulatoryjnego podawania leku w można jednorazowo wyjąć preparat z lodówki i przechowywać go w temperaturze pokojowej (do 25°C) nie dłużej niż 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,3 ml roztworu w ampułkostrzykawce (szkło typu I) z kapturkiem ochronnym i końcówką tłoka (teflonizowana guma) oraz z igłą 27G1/2.
Wielkość opakowania 1 lub 6 sztuk.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przed użyciem umyć ręce!

1. Wyjąć z opakowania jedną ampułkostrzykawkę i sprawdzić czy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i bez widocznych cząstek. Zdjąć ochronny kapturek z ampułkostrzykawki.
2. Wyjąć jedną igłę z opakowania, założyć ją na ampułkostrzykawkę i zdjąć nasadkę ochronną z igły.
3. Trzymając ampułkostrzykawkę pionowo, igłą skierowaną ku górze, usunąć powietrze z ampułkostrzykawki i igły, delikatnie przesuwając tłok do góry. Przesuwać tłok, aż w ampułkostrzykawce pozostanie tylko przepisana ilość roztworu.
4. Przetrzeć skórę w miejscu wstrzyknięcia wacikiem z alkoholem. Utworzyć fałd skóry, chwytając ją między kciuk i palec wskazujący. Uchwycić ampułkostrzykawkę w pobliżu igły i wbić igłę w fałd skóry szybkim, energicznym ruchem. Wstrzyknąć roztwór preparatu NeoRecormon. Szybko usunąć igłę i ucisnąć miejsce wstrzyknięcia suchym, jałowym gazikiem.

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/031 - 032

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lipca 1997
Data przedłużenia pozwolenia: 16 lipca 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 4 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułkostrzykawka zawiera w 0,3 ml roztworu do wstrzykiwań 4 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 33,2 mikrogramom epoetyny beta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny).
Jeden ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 13 333 j.m. epoetyny beta.

* wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO)

Substancje pomocnicze:
Fenyloalanina (do 0,3 mg w 1 ampułkostrzykawce)
Sód (mniej niż 1 mmol w 1 ampułkostrzykawce)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Bezbarwny, przezroczysty do lekko opalizującego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawowej niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek u dorosłych i dzieci .
- Zapobieganie niedokrwistości wcześniaków u dzieci z masą urodzeniową od 750 g do 1500 g, urodzonych przed 34 tygodniem ciąży.
- Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).
- Zwiększenie liczby autologicznych krwinek czerwonych u osób przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji.
  W tym wskazaniu należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość powikłań zakrzepowo-zatorowych. Leczenie wskazane jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina 10-13 g/dl [6,21-8,07 mmol/l], bez niedoboru żelaza), jeśli nie ma możliwości przechowania wystarczającej ilości krwi własnej, zaś przewidziany planowany zabieg chirurgiczny wymaga przetoczenia znacznej objętości krwi (4 lub więcej jednostek przetoczeniowych u kobiet i 5 lub więcej u mężczyzn).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem NeoRecormon powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w prowadzeniu chorych ze stanami wymienionymi we wskazaniach. Ponieważ opisywano pojedyncze przypadki reakcji rzekomoanafilaktycznych, zaleca się, aby pierwszą dawkę leku podać pod kontrolą lekarza.
NeoRecormon w ampułkostrzykawce jest gotowy do użycia. Można wstrzyknąć wyłącznie tylko roztwór leku, który jest przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny i bez widocznych cząstek.

NeoRecormon w ampułkostrzykawce jest jałowy lecz nie zawiera środków konserwujących. W żadnym przypadku nie wolno używać strzykawki do podania więcej niż jednej dawki leku; produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Leczenie pacjentów dorosłych i dzieci z objawową niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek:
Objawy i następstwa niedokrwistości różnią się w zależności od wieku, płci, ogólnego nasilenia choroby. Z tego powodu niezbędna jest indywidualna ocena lekarska każdego pacjenta i przebiegu jego choroby. NeoRecormon powinien być podawany podskórnie lub dożylnie, tak aby zwiększyć stężenie hemoglobiny nie wiecej niż do 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów nie poddawanych hemodializie lepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć nakłuwania żył obwodowych. Wstrzyknięcie dożylne powinno trwać około 2 minut i można je wykonać np. u pacjentów hemodializowanych przez przetokę tętniczo-żylną pod koniec dializy.

Różnice pomiędzy pacjentami powodują, że w indywdualnych przypadkach mogą być pożądane indywidualne wartości docelowe hemoglobiny, poniżej lub powyżej wartości opisanych. Zróżnicowanie wartości hemoglobiny powinno być osiągane poprzez dobór dawki leku oraz z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości hemoglobiny pomiędzy 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Powinno się unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Wskazówki dotyczące odpowiedniego dobierania dawki leku gdy stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl są przedstawione poniżej.

Powinno się unikać wzrostu stężenia hemoglobiny wiekszego niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w czasie 4 tygodni. Jeśli taki przypadek się zdarzy, powinno się zmienić odpowiednio dawkę leku według poniższego opisu. Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciagu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny zwiększa się i osiaga wartość 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal zwieksza się, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki.

Pacjenci powinni być starannie obserwowani, tak żeby ustalić najmniejszą dawkę produktu Neorecormon, która zapewni prawidłową kontrolę objawów niedokrwistości.

U pacjentów z nadciśnieniem lub chorobami układu sercowo-naczyniowego, naczyń mózgowych lub obwodowych, tygodniowe zwiększenie stężenia hemoglobiny i docelową wartość hemoglobiny należy ustalać indywidualnie, biorąc pod uwagę stan kliniczny.

Leczenie preparatem NeoRecormon składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania wartości hematokrytu
- Podawanie podskórne:
- Dawka początkowa wynosi 20 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Dawkę można zwiększać, co 4 tygodnie o 20 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu, jeśli wzrost stężenia hemoglobiny jest niewystarczający (<0,25 g/dl na tydzień).
- Dawkę tygodniową można podzielić na dawki podawane codziennie.
- Podawanie dożylne:
- Dawka początkowa wynosi 40 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Po 4 tygodniach dawkę można zwiększyć do 80 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu, następnie w razie potrzeby dawkę można zwiększyć o 20 j.m./kg, trzy razy w tygodniu, w odstępach miesięcznych.

Nie wolno podawać dawki większej niż 720 j.m./kg masy ciała na tydzień, zarówno dożylnie jak i podskórnie.

2. Faza podtrzymywania wartości hematokrytu
W celu utrzymania wartości hemoglobiny między 10 a 12 g/dl początkowo dawkę redukuje się do połowy dawki stosowanej wcześniej. Następnie co 1 lub 2 tygodnie ustala się dawkę indywidualnie dla każdego pacjenta (dawka podtrzymująca).

W przypadku podawania podskórnego dawkę tygodniową można podać w jednym wstrzyknięciu raz w tygodniu lub podzielić na 3 do 7 podań w tygodniu. U pacjentów, u których uzyskano stabilną wartość hematokrytu podczas podawania preparatu NeoRecormon jeden raz w tygodniu, możliwe jest podawanie w jednym wstrzyknięciu co dwa tygodnie. W takim przypadku może być konieczne zwiększenie dawki.

Wyniki badań klinicznych u dzieci wskazują, że dawka lecznicza preparatu NeoRecormon jest na ogół tym większa, im młodszy jest pacjent. Mimo to, u dzieci należy stosować zalecany wyżej schemat dawkowania, ponieważ nie można przewidzieć indywidualnej reakcji na lek.

Leczenie preparatem NeoRecormon jest leczeniem długotrwałym. Niemniej jednak można je przerwać, w razie konieczności, w każdej chwili. Dane dotyczące schematu dawkowania jeden raz w tygodniu oparte są na badaniach obejmujących okres 24 tygodni terapii.

Zapobieganie niedokrwistości wcześniaków:
Roztwór leku podaje się podskórnie w dawce 250 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu. Leczenie preparatem NeoRecormon należy rozpocząć tak szybko, jak to możliwe, najlepiej w 3. dniu życia. Korzyści z podania preparatu NeoRecormon u wcześniaków, którym wcześniej przetoczono krew, prawdopodobnie będą mniejsze niż u dzieci, którym krwi nie przetaczano. Leczenie powinno trwać 6 tygodni.

Leczenie objawowej niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej:
Pacjentom z niedokrwistością (to znaczy stężenie hemoglobiny ≤10 g/dl (6,2 mmol/l)) przygotowany roztwór leku podaje się podskórnie. Objawy i następstwa niedokrwistości różnią się w zależności od wieku, płci, ogólnego nasilenia choroby. Z tego powodu niezbędna jest indywidualna ocena lekarska każdego pacjenta i przebiegu jego choroby.

Dawka tygodniowa może być podawana w postaci jednego wstrzyknięcia na tydzień lub w dawkach podzielonych, podawanych 3 do 7 razy w tygodniu.

Zalecana dawka początkowa wynosi 30 000 j.m. na tydzień (co odpowiada około 450 j.m./kg masy ciała na tydzień, w przeliczeniu na przeciętną masę ciała).

Z powodu różnic między pacjentami obserwuje się indywidualnie osiagane stężenia hemoglobiny dla danego pacjenta, poniżej lub powyżej pożądanej wartości. Ta różnorodność uzyskanych stężeń hemoglobiny powinna być korygowana dawką produktu, tak by docelowe stężenie hemoglobiny mieściło się w zakresie 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej znajduje się przewodnik dotyczący korygowania dawek w przypadku przekroczenia wartości stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l)

Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), dotychczasowe dawkowanie należy utrzymać. Jeśli stężenie hemoglobiny nie zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), należy rozważyć podwojenie tygodniowej dawki leku. Jeśli po 8 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny nie zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), uzyskanie odpowiedzi jest mało prawdopodobne i należy przerwać podawanie leku.
Leczenie należy kontynuować do 4 tygodni od zakończenia chemioterapii.

Dawka maksymalna nie powinna przekraczać 60 000 j.m. tygodniowo.

Po osiągnięciu u pacjenta celu terapeutycznego należy zmniejszyć dawkę o 25-50%, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na pożądanym poziomie. Następnie należy rozważyć odpowiednie zmiany dawek leku.

Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) dawkę należy zmniejszyć o około 25% do 50%. Leczenie produktem Neorecormon powinno być okresowo wstrzymane w przypadku, gdy stężenie hemoglobiny jest większe niż 13 g/dl (8,1 mmol/l). Leczenie powinno być wznowione z zastosowaniem dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki, w momencie obniżenia stężenia hemoglobiny do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l) lub mniejszej.

Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększyło się o więcej niż 2 g/dl (1,3 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę leku o 25 do 50%.

Pacjenci powinni być starannie obserwowani, tak żeby ustalić najmniejszą dawkę produktu Neorecormon, która zapewni prawidłową kontrolę objawów niedokrwistości.

Zastosowanie w celu zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych:
Roztwór preparatu podaje się dożylnie (przez około 2 minuty) lub podskórnie. NeoRecormon stosuje się dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Jeśli wartość hematokrytu pozwala na pobranie krwi (tj. Ht ≥ 33%), NeoRecormon należy podać pod koniec pobierania krwi.
Przez cały czas stosowania preparatu hematokryt nie powinien być większy niż 48%.

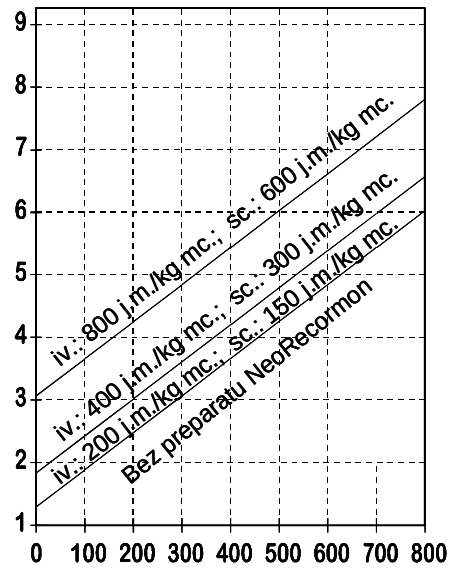
Zespół lekarzy prowadzących powinien ustalić dawkę leku indywidualnie u każdego pacjenta, ponieważ zależy ona od wymaganej ilości krwi do autotransfuzji i wewnętrznej rezerwy krwinek czerwonych:

1. Ilość krwi wymagana do autotransfuzji zależy od przewidywanej utraty krwi, sposobu ewentualnego konserwowania krwi oraz od stanu ogólnego pacjenta.
   Krew należy zebrać w ilości pozwalającej na uniknięcie przetaczania pacjentowi krwi homologicznej.
   Wymaganą ilość krwi autologicznej wyraża się w jednostkach; jedna jednostka na nomogramie odpowiada 180 ml krwinek czerwonych.
2. Możliwość pobrania krwi zależy przede wszystkim od objętości krwi pacjenta i początkowej wartości hematokrytu. Na podstawie obu wartości wylicza się wewnętrzną rezerwę krwinek czerwonych, według poniższego wzoru:

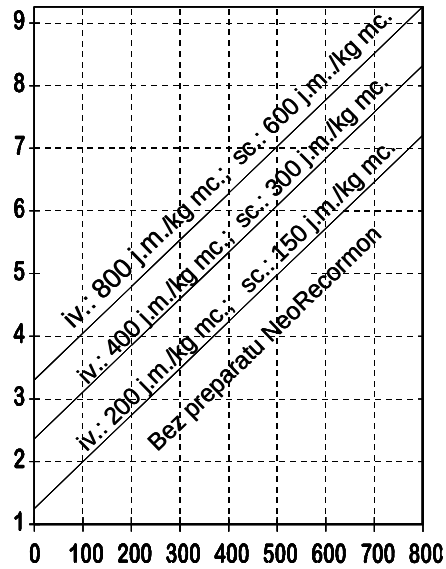
   Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych = objętość krwi [ml] x (hematokryt - 33) : 100
   kobiety: objętość krwi [ml] = 41 [ml/kg) x masa ciała [kg] + 1200 [ml]
   mężczyźni: objętość krwi [ml] = 44 [ml/kg] x masa ciała [kg] + 1600 [ml]
   (masa ciała ≥ 45 kg)

Na podstawie poniższych wykresów w zależności od ilości krwi wymaganej do autotransfuzji i od wewnętrznej rezerwy krwinek czerwonych u pacjenta można określić potrzebę stosowania oraz pojedynczą dawkę preparatu NeoRecormon.

Kobiety Wymagana ilość krwi do autotransfuzji [jednostki]	Mężczyźni Wymagana ilość krwi do autotransfuzji [jednostki]



Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych [ml]



Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych [ml]

Wyznaczoną w ten sposób pojedynczą dawkę należy podawać dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Maksymalna dawka podawana dożylnie nie może być większa niż 1600 j.m./kg masy ciała w ciągu tygodnia, a podawana podskórnie 1200 j.m./kg na tydzień.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

Podawanie preparatu NeoRecormon w celu "zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych" jest przeciwwskazane u pacjentów, którzy w miesiącu poprzedzającym leczenie przebyli zawał serca lub udar mózgu, u osób z niestabliną dławicą piersiową oraz u chorych o zwiększonym ryzyku wystąpienia zakrzepicy żył głębokich, np. z chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

NeoRecormon należy stosować ostrożnie w opornej na leczenie niedokrwistości z nadmiarem komórek blastycznych w fazie transformacji, w padaczce, przy podwyższonej liczbie płytek krwi, a także w przewlekłej niewydolności wątroby. Przed podaniem preparatu NeoRecormon należy wykluczyć niedobór kwasu foliowego i witaminy B_{12}, ponieważ niedobory te zmniejszają skuteczność leczenia.

Aby zapewnić skuteczną erytropoezę, u wszystkich pacjentów należy określić stężenie żelaza przed leczeniem i w jego trakcie. Może być niezbędne uzupełnianie żelaza, które należy prowadzić zgodnie z zaleceniami terapeutycznymi.

Poważne przeciążenie glinem z powodu leczenia niewydolności nerek może zmniejszać skuteczność preparatu NeoRecormon.

Wskazania do stosowania preparatu NeoRecormon należy określać indywidualnie u nie poddawanych dializie pacjentów ze stwardnieniem naczyń nerkowych, ponieważ nie można z całą pewnością wykluczyć nasilenia choroby nerek.

Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną, w tym również lekiem NeoRecormon, opisywano przypadki występowania wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej wywołanej obecnością przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie. Wykazano, że przeciwciała te reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami erytropetynowymi i u pacjentów, u których podejrzewana

jest lub potwierdzona obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie nie należy zamieniać leku na NeoRecormon (patrz punkt 4.8).

W razie stwierdzenia paradoksalnego zmniejszenia stężenia hemoglobiny i ciężkiej niedokrwistości z małą liczbą retykulocytów należy natychmiast przerwać leczenie epoetyną oraz oznaczyć miano przeciwciał przeciwko erytropoetynie w surowicy pacjenta. U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, leczonych interferonem, rybawiryną i jednocześnie epoetyną obserwowano przypadki PRCA. Epoetyny nie są zarejestrowane do leczenia niedokrwistości w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* może wystąpić podwyższone ciśnienie tętnicze lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza w przypadkach szybkiego zwiększenia hematokrytu. Jeżeli podwyższonego ciśnienia tętniczego nie można skorygować farmakologicznie, zaleca się tymczasowe odstawienie preparatu NeoRecormon. Zwłaszcza na początku leczenia zaleca się regularne kontrole ciśnienia tętniczego, w tym pomiędzy dializami. Może wystąpić przełom nadciśnieniowy z objawami przypominającymi encefalopatię, wymagający bezzwłocznej pomocy lekarza i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe, przeszywające, bóle głowy o typie migrenowym, które mogą być objawem ostrzegawczym.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* podczas leczenia preparatem NeoRecormon, zwłaszcza podawanego drogą dożylną, może dojść do umiarkowanego (w zakresie normy), zależnego od dawki, zwiększenia liczby płytek krwi. Zwiększenie to przemija w miarę trwania leczenia. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi przez pierwsze 8 tygodni leczenia.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* nie należy utrzymywać wartości stężenia hemoglobiny większych od stężenia zalecanego w rozdziale 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu i ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie podawania czynników stymulujących erytropoezę (ESA) w celu osiągnięcia docelowych stężeń hemoglobiny większych niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).
Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści związanych ze stosowaniem epoetyn, jeśli uzyskano wzrost wzrost stężenia hemoglobiny konieczny do kontrolowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczeń krwi.

U wcześniaków może dochodzić do nieznacznego zwiększenia liczby płytek krwi, zwłaszcza u dzieci przed 12. – 14. dniem życia, dlatego też należy regularnie kontrolować liczbę płytek krwi.

Wpływ na rozrost nowotworu
Epoetyny są czynnikami wzrostu, które przede wszystkim stymulują wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni komórek wielu różnych nowotworów. Tak, jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu, istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost nowotworów. W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych, epoetyny nie wykazywały zwiększenia przeżycia lub zmniejszenia ryzyka rozwoju nowotworu u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą nowotworom..
W kontrolowanych badaniach klinicznych, stosowanie produktu Neorecormon i innych czynników stymulujących erytropoezę (ESA) wykazano:
- skrócenie czasu do rozwoju nowotworu u pacjentów z zaawansowanym nowotworem głowy i szyi, poddanych radioterapii, u których docelowo stężenie hemoglobiny uzyskano wiekszym od 14 g/dl (8,7 mmol/l).
- skrócenie całkowitego okresu przeżycia i zwiększenie śmiertelności związanej z progresją choroby w czasie 4 miesięcy u pacjentek rakiem piersi z przerzutami otrzymujących chemioterapię, u których osiągnięto stężenie hemoglobiny 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- zwiększenie ryzyka zgonów przy docelowym steżeniu hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z nowotworami złośliwymi, nie otrzymujących chemioterapii ani radioterapii. Czynniki stymulujące erytropoezę (ESA) nie są wskazane do stosowania w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie wskaźnika ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

Może wystąpić podwyższenie ciśnienia tętniczego, które można leczyć farmakologicznie. Zaleca się w związku z tym systematyczne kontrolowanie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia pacjentów z nowotworami.

U chorych na nowotwory należy kontrolować, w regularnych odstępach czasu, liczbę płytek krwi oraz stężenie hemoglobiny.

U pacjentów przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji możliwe jest zwiększenie liczby płytek krwi, zwykle w granicach normy. W związku z tym zaleca się u tych pacjentów kontrolowanie liczby płytek krwi co najmniej raz w tygodniu. Jeśli liczba płytek przekroczy 150 x 10^9/l lub, jeśli jest większa od wartości prawidłowych, NeoRecormon należy odstawić.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w związku ze zwiększeniem wartości hematokrytu w wyniku leczenia preparatem NeoRecormon, często niezbędne jest zwiększenie dawki heparyny podczas hemodializy. Nieodpowiednia dawka heparyny może prowadzić do niedrożności systemu dializacyjnego.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek narażonych na zakrzep przetoki należy rozważyć wczesną kontrolę przetoki i profilaktykę zakrzepów, np. przez podawanie kwasu acetylosalicylowego.

Podczas stosowania preparatu NeoRecormon należy regularnie kontrolować stężenie potasu i fosforanów w surowicy. Doniesiono o zwiększeniu stężenia potasu u kilku pacjentów z mocznicą, otrzymujących NeoRecormon, jednak przyczyna nie została ustalona. Jeśli podczas leczenia stężenie potasu zwiększy się, należy rozważyć przerwanie podawania preparatu NeoRecormon do czasu uzyskania normalizacji jego stężenia w surowicy.

W przypadku stosowania preparatu NeoRecormon u pacjentów przygotowywanych do autotransfuzji, należy przestrzegać zasad ogólnie przyjętych w krwiodawstwie, w szczególności:
- pobranie krwi dopuszczalne jest tylko u pacjentów, u których hematokryt jest ≥ 33% (stężenie hemoglobiny ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l]);
- pobierając krew od pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg należy zachować szczególne środki ostrożności;
- jednorazowo nie należy pobierać więcej niż około 12% obliczonej objętości krwi pacjenta.

Leczenie preparatem NeoRecormon powinno być stosowane tylko u pacjentów, u których szczególnie ważne jest uniknięcie przetaczania krwi homologicznej; zawsze należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści podczas przetaczania krwi homologicznej.

Zastosowanie leku u zdrowych osób może prowadzić do nadmiernego zwiększenia wartości hematokrytu. Następstwem mogą być zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Jedna ampułkostrzykawka preparatu NeoRecormon zawiera do 0,3 mg fenyloalaniny jako substancji pomocniczej. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z ciężkimi postaciami fenyloketonurii.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej ampułkostrzykawce, co w zasadzie oznacza: wolny od jonów sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Dotychczasowe doświadczenia kliniczne nie wykazały interakcji preparatu NeoRecormon z innymi produktami leczniczymi.
W badaniach na zwierzętach wykazano, że epoetyna beta nie nasila toksycznego działania na szpik takich cytostatycznych produktów leczniczych, jak etopozyd, cisplatyna, cyklofosfamid i fluorouracyl.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania epoetyny beta w czasie ciąży.
Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz 5.3).
Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

NeoRecormon nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Na podstawie wyników badań klinicznych, obejmujących 1725 chorych, szacuje się, że u około 8% pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon wystąpią objawy niepożądane.

- Pacjenci z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek

Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas stosowania preparatu NeoRecormon jest podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilenie się istniejącego wcześniej nadciśnienia, zwłaszcza w przypadku szybkiego narastania wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4). Może dojść do przełomu nadciśnieniowego z objawami podobnymi do encefalopatii (tj. bóle głowy, zaburzenia świadomości, zaburzenia czuciowo-ruchowe takie jak: zaburzenia mowy lub niestabilny chód, aż do drgawek kloniczno-tonicznych); zmiany takie mogą wystąpić także u pojedynczych chorych z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym (patrz punkt 4.4).

Mogą pojawić się zakrzepy przetoki, zwłaszcza u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub z powikłaniami w obrębie przetoki (np. zwężeniem, tętniakiem), patrz punkt 4.4. W większości przypadków obserwuje się zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy z równoczesnym zwiększeniem wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4). Dodatkowo, w pojedynczych przypadkach obserwowano przemijające zwiększenie stężenia potasu i fosforanów w surowicy (patrz punkt 4.4).

W pojedynczych przypadkach zgłaszano występowanie wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA), spowodowanej przez neutralizujące przeciwciała przeciw erytropoetynie, powstające w związku z leczeniem preparatem NeoRecormon. W przypadku rozpoznania tego powikłania konieczne jest odstawienie preparatu NeoRecormon, przy czym nie należy zastępować tego leku innym białkiem erytropoetycznym (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia naczyń	Przełom nadciśnieniowy Nadciśnienie tętnicze	Niezbyt często (>0,1%, <1%) Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zakrzepica przetoki Nadpłytkopwość	Rzadko (>0,01%, <0,1%) Bardzo rzadko (<0,01%)

- Pacjenci z chorobą nowotworową

U pacjentów leczonych epoetyną beta często stwierdza się bóle głowy i nadciśnienie tętnicze, które można leczyć farmakologicznie (>1%, <10%) (patrz punkt 4.4).

U niektórych pacjentów obserwuje się zmniejszenie stężenia żelaza w surowicy (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych wykazano zwiększoną częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami złośliwymi leczonych preparatem NeoRecormon w porównaniu do nieleczonych pacjentów z grupy kontrolnej lub pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon częstość ta wynosi 7 % w porównaniu do 4 % u pacjentów z grupy kontrolnej; nie wiąże się to ze zwiększeniem śmiertelności z powodu powikłań zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia naczyń	Nadciśnienie tętnicze	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Incydent zakrzepowo-zatorowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

- Pacjenci zakwalifikowani do autologicznego przetoczenia krwi

Donoszono, że u pacjentów zakwalifikowanych do autologicznego przetoczenia krwi występuje nieco zwiększona częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych. Jednak nie stwierdzono związku przyczynowo-skutkowego z leczeniem preparatem NeoRecormon.

W badaniach prowadzonych pod kontrolą placebo przemijający niedobór żelaza był częstszy u pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon niż u pacjentów z grup kontrolnych (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

- Wcześniaki

Bardzo często stwierdza się zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy (>10%) (patrz punkt 4.4).

- Wszystkie wskazania

Rzadko (≥ 1/10 000 do ≤ 1 000) mogą wystąpić związane z leczeniem epoetyną beta reakcje skórne, takie jak wysypka, świąd, pokrzywka lub odczyn w miejscu wstrzyknięcia. W bardzo rzadkich przypadkach (≤ 1/10 000) opisywano reakcje rzekomoanafilaktyczne związane z leczeniem epoetyną beta. W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano jednak zwiększenia częstości występowania reakcji nadwrażliwości.
W bardzo rzadkich przypadkach (≤ 1/10 000), szczególnie na początku leczenia, obserwowano związane z leczeniem epoetyną beta objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze, bóle głowy, bóle kończyn, złe samopoczucie i (lub) bóle kości. Objawy te mają zazwyczaj niewielkie lub umiarkowane nasilenie i ustępują po kilku godzinach lub kilku dniach.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny preparatu NeoRecormon jest bardzo szeroki. Nie obserwowano objawów zatrucia nawet, gdy stężenia leku w surowicy były bardzo duże.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości; kod ATC: B03XA

Epoetyna beta ma identyczny skład aminokwasowy i węglowodanowy jak erytropoetyna izolowana z moczu chorych na niedokrwistość.
Erytropoetyna jest glikoproteiną pobudzającą tworzenie się erytrocytów z komórek prekursorowych. Jest czynnikiem pobudzającym mitozę i hormonem odpowiedzialnym za różnicowanie się komórek.

Skuteczność biologiczną epoetyny beta po podaniu dożylnym i podskórnym wykazano w wielu modelach zwierzęcych *in vivo* (na szczurach zdrowych i z mocznicą, myszach z policytemią oraz psach). Po podaniu epoetyny beta zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów, a także zwiększa się wbudowywanie żelaza ^{59}Fe.

In vitro, po inkubacji z epoetyną beta, wykazano zwiększenie wbudowywania ^{3}H-tymidyny do erytroidalnych komórek jądrzastych śledziony (w hodowli komórek śledziony mysiej).
W badaniach na hodowlach komórek szpiku ludzkiego wykazano, że epoetyna beta swoiście pobudza erytropoezę i nie wywiera wpływu na powstawanie krwinek białych. Nie wykazano, aby epoetyna beta działała cytotoksycznie na komórki szpiku kostnego lub na komórki skóry człowieka.

Jednorazowa dawka epoetyny beta nie powodowała zmian w zachowaniu, ani aktywności ruchowej myszy i nie wpływała na czynność układu krążenia i układu oddechowego psów.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu różnych komórek nowotworowych.

Przeżywalność i progresję guzów oceniano w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów; cztery z tych badań były podwójnie zaślepione i kontrolowane placebo, a jedno było badaniem otwartym. Do dwóch badań rekrutowano pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12–14 g/dl. W badaniu otwartym nie zaobserwowano różnic w przeżywalności ogólnej pomiędzy pacjentami leczonymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką i pacjentami z grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych za pomocą placebo współczynniki ryzyka względnego dla przeżywalności ogólnej wynosiły od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost umieralności wśród pacjentów, u których występowała niedokrwistość związaną z chorobą nowotworową i, otrzymujących rekombinowaną erytropoetynę ludzką, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Ogólne

wyniki tych badań dotyczące przeżywalności nie dawały się w sposób zadowalający wyjaśnić różnicami w częstości występowania zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami otrzymującymi rekombinowaną erytropoetynę ludzką i pacjentami z grup kontrolnych.

Metaanaliza oparta na danych jednostkowych, zawierajaca dane ze wszystkich 12 kontrolowanych badań klinicznych z udziałem pacjentów onkologicznych z niedokrwistością leczonych produktem Neorecormon (n=2301) wykazała ogólny czynnik ryzyka określajacego czas przeżycia 1,13 z korzyścią dla grupy kontrolnej (95%, CI 0,87;1,46). W grupie pacjentów z hemoglobiną na poziomie ≤ 10 g/l (n=899), czynnik ryzyka określajacego czas przeżycia wyniósł 0,98 (95%, CI 0,68 do1,40). Relatywnie zwiększone ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych było obserwowane w całym zakresie populacji w badaniach (RR 1,62; 95%, CI 1,13; 2,31).

Przeprowadzono analizę w grupie pacjentów liczącej ponad 13 900 chorych z nowotworem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemio- i radioterapią oraz nieleczonych), uczesniczących w 53 kontrolowanych badaniach z użyciem kilku epoetyn. Metaanaliza dotycząca całkowitego przeżycia pacjentów wykazała, że współczynnik ryzyka wynosi 1,06 na korzyść grupy kontrolnej (95%CI: 1,00; 1,12; 53 badania w grupie 13 933 pacjentów). W grupie pacjentów z nowotworem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka wynosił 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 badań w grupie 10 441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie zwiększone ryzyko względne zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną (patrz punkt 4.4).

Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną bardzo rzadko obserwowano pojawienie się przeciwciał neutralizujących erytropoetynę z lub bez towarzyszącej wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyczne przeprowadzone u zdrowych ochotników oraz pacjentów z mocznicą wykazały, że okres półtrwania podanej dożylnie epoetyny beta wynosi 4 do 12 godzin, zaś jej objętość dystrybucji równa jest 1 do 2 krotnej objętości osocza. Analogiczne wyniki uzyskano w doświadczeniach na szczurach z mocznicą i zdrowych.

Po podskórnym podaniu epoetyny beta pacjentom z mocznicą, przedłużone wchłanianie prowadzi do powstania plateau stężenia w surowicy, a maksymalne stężenie osiągane jest średnio po 12 - 28 godzinach. Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu podskórnym jest dłuższy niż po podaniu dożylnym i wynosi średnio 13 - 28 godzin.

Biodostępność epoetyny beta podanej podskórnie wynosi 23 - 42% w porównaniu do podania dożylnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.
W badaniach działania rakotwórczego homologicznej erytropoetyny u myszy nie zaobserwowano żadnych zjawisk wskazujących na możliwość proliferacji lub rozrostu nowotworowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mocznik,
Sodu chlorek,
Polisorbat 20,

Sodu diwodorofosforan dwuwodny,
Disodu fosforan dwunastowodny,
Wapnia chlorek dwuwodny,
Glicyna,
L-leucyna,
L-izoleucyna,
L-treonina,
L-kwas glutaminowy,
L-fenyloalanina,
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Wobec braku badań dotyczących niezgodności farmaceutycznych, nie powinno się mieszać tego produktu z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres trwałości

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2˚C – 8˚C).

Przechowywać ampułkostrzykawkę w tekturowym opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

W celu ambulatoryjnego podawania leku w można jednorazowo wyjąć preparat z lodówki i przechowywać go w temperaturze pokojowej (do 25°C) nie dłużej niż 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,3 ml roztworu w ampułkostrzykawce (szkło typu I) z kapturkiem ochronnym i końcówką tłoka (teflonizowana guma) oraz z igłą 27G1/2.
Wielkość opakowań 1 lub 6 sztuk.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowanie leku do stosowania

Przed użyciem umyć ręce!

1. Wyjąć z opakowania jedną ampułkostrzykawkę i sprawdzić czy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i bez widocznych cząstek. Zdjąć ochronny kapturek z ampułkostrzykawki.
2. Wyjąć jedną igłę z opakowania, założyć ją na ampułkostrzykawkę i zdjąć nasadkę ochronną z igły.
3. Trzymając ampułkostrzykawkę pionowo, igłą skierowaną ku górze, usunąć powietrze z ampułkostrzykawki i igły, delikatnie przesuwając tłok do góry. Przesuwać tłok, aż w ampułkostrzykawce pozostanie tylko przepisana ilość roztworu.
4. Przetrzeć skórę w miejscu wstrzyknięcia wacikiem z alkoholem. Utworzyć fałd skóry, chwytając ją między kciuk i palec wskazujący. Uchwycić ampułkostrzykawkę w pobliżu igły i wbić igłę w fałd skóry szybkim, energicznym ruchem. Wstrzyknąć roztwór preparatu NeoRecormon. Szybko usunąć igłę i ucisnąć miejsce wstrzyknięcia suchym, jałowym gazikiem.

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/041 - 042

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lipca 1997
Data przedłużenia pozwolenia: 16 lipca 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 5 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułkostrzykawka zawiera w 0,3 ml roztworu do wstrzykiwań 5 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 41,5 mikrogramom epoetyny beta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny).
Jeden ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 16 667 j.m. epoetyny beta.

* wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO)

Substancje pomocnicze:
Fenyloalanina (do 0,3 mg w 1 ampułkostrzykawce)
Sód (mniej niż 1 mmol w 1 ampułkostrzykawce)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Bezbarwny, przezroczysty do lekko opalizującego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawowej niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek u dorosłych i dzieci .
- Zapobieganie niedokrwistości wcześniaków u dzieci z masą urodzeniową od 750 g do 1500 g, urodzonych przed 34 tygodniem ciąży.
- Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).
- Zwiększenie liczby autologicznych krwinek czerwonych u osób przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji.
  W tym wskazaniu należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość powikłań zakrzepowo-zatorowych. Leczenie wskazane jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina 10-13 g/dl [6,21-8,07 mmol/l], bez niedoboru żelaza), jeśli nie ma możliwości przechowania wystarczającej ilości krwi własnej, zaś przewidziany planowany zabieg chirurgiczny wymaga przetoczenia znacznej objętości krwi (4 lub więcej jednostek przetoczeniowych u kobiet i 5 lub więcej u mężczyzn).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem NeoRecormon powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w prowadzeniu chorych ze stanami wymienionymi we wskazaniach. Ponieważ opisywano pojedyncze przypadki reakcji rzekomoanafilaktycznych, zaleca się, aby pierwszą dawkę leku podać pod kontrolą lekarza.
NeoRecormon w ampułkostrzykawce jest gotowy do użycia. Można wstrzyknąć wyłącznie tylko roztwór leku, który jest przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny i bez widocznych cząstek.

NeoRecormon w ampułkostrzykawce jest jałowy lecz nie zawiera środków konserwujących. W żadnym przypadku nie wolno używać strzykawki do podania więcej niż jednej dawki leku; produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Leczenie pacjentów dorosłych i dzieci z objawową niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek:
Objawy i następstwa niedokrwistości różnią się w zależności od wieku, płci, ogólnego nasilenia choroby. Z tego powodu niezbędna jest indywidualna ocena lekarska każdego pacjenta i przebiegu jego choroby. NeoRecormon powinien być podawany podskórnie lub dożylnie, tak aby zwiększyć stężenie hemoglobiny nie wiecej niż do 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów nie poddawanych hemodializie lepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć nakłuwania żył obwodowych. Wstrzyknięcie dożylne powinno trwać około 2 minut i można je wykonać np. u pacjentów hemodializowanych przez przetokę tętniczo-żylną pod koniec dializy.

Różnice pomiędzy pacjentami powodują, że w indywdualnych przypadkach mogą być pożądane indywidualne wartości docelowe hemoglobiny, poniżej lub powyżej wartości opisanych. Zróżnicowanie wartości hemoglobiny powinno być osiągane poprzez dobór dawki leku oraz z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości hemoglobiny pomiędzy 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Powinno się unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Wskazówki dotyczące odpowiedniego dobierania dawki leku gdy stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl są przedstawione poniżej.

Powinno się unikać wzrostu stężenia hemoglobiny wiekszego niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w czasie 4 tygodni. Jeśli taki przypadek się zdarzy, powinno się zmienić odpowiednio dawkę leku według poniższego opisu. Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciagu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny zwiększa się i osiaga wartość 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal zwieksza się, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki.

Pacjenci powinni być starannie obserwowani, tak żeby ustalić najmniejszą dawkę produktu Neorecormon, która zapewni prawidłową kontrolę objawów niedokrwistości.

U pacjentów z nadciśnieniem lub chorobami układu sercowo-naczyniowego, naczyń mózgowych lub obwodowych, tygodniowe zwiększenie stężenia hemoglobiny i docelową wartość hemoglobiny należy ustalać indywidualnie, biorąc pod uwagę stan kliniczny.

Leczenie preparatem NeoRecormon składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania wartości hematokrytu
- Podawanie podskórne:
  Dawka początkowa wynosi 20 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Dawkę można zwiększać, co 4 tygodnie o 20 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu, jeśli wzrost stężenia hemoglobiny jest niewystarczający (<0,25 g/dl na tydzień).
  Dawkę tygodniową można podzielić na dawki podawane codziennie.
- Podawanie dożylne:
  Dawka początkowa wynosi 40 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Po 4 tygodniach dawkę można zwiększyć do 80 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu, następnie w razie potrzeby dawkę można zwiększyć o 20 j.m./kg, trzy razy w tygodniu, w odstępach miesięcznych.
  Nie wolno podawać dawki większej niż 720 j.m./kg masy ciała na tydzień, zarówno dożylnie jak i podskórnie.

2. Faza podtrzymywania wartości hematokrytu
W celu utrzymania wartości hemoglobiny między 10 a 12 g/dl początkowo dawkę redukuje się do połowy dawki stosowanej wcześniej. Następnie co 1 lub 2 tygodnie ustala się dawkę indywidualnie dla każdego pacjenta (dawka podtrzymująca).

W przypadku podawania podskórnego dawkę tygodniową można podać w jednym wstrzyknięciu raz w tygodniu lub podzielić na 3 do 7 podań w tygodniu. U pacjentów, u których uzyskano stabilną wartość hematokrytu podczas podawania preparatu NeoRecormon jeden raz w tygodniu, możliwe jest podawanie w jednym wstrzyknięciu co dwa tygodnie. W takim przypadku może być konieczne zwiększenie dawki.

Wyniki badań klinicznych u dzieci wskazują, że dawka lecznicza preparatu NeoRecormon jest na ogół tym większa, im młodszy jest pacjent. Mimo to, u dzieci należy stosować zalecany wyżej schemat dawkowania, ponieważ nie można przewidzieć indywidualnej reakcji na lek.

Leczenie preparatem NeoRecormon jest leczeniem długotrwałym. Niemniej jednak można je przerwać, w razie konieczności, w każdej chwili. Dane dotyczące schematu dawkowania jeden raz w tygodniu oparte są na badaniach obejmujących okres 24 tygodni terapii.

Zapobieganie niedokrwistości wcześniaków:
Roztwór leku podaje się podskórnie w dawce 250 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu. Leczenie preparatem NeoRecormon należy rozpocząć tak szybko, jak to możliwe, najlepiej w 3. dniu życia. Korzyści z podania preparatu NeoRecormon u wcześniaków, którym wcześniej przetoczono krew, prawdopodobnie będą mniejsze niż u dzieci, którym krwi nie przetaczano. Leczenie powinno trwać 6 tygodni.

Leczenie objawowej niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej:
Pacjentom z niedokrwistością (to znaczy stężenie hemoglobiny ≤10 g/dl (6,2 mmol/l)) przygotowany roztwór leku podaje się podskórnie. Objawy i następstwa niedokrwistości różnią się w zależności od wieku, płci, ogólnego nasilenia choroby. Z tego powodu niezbędna jest indywidualna ocena lekarska każdego pacjenta i przebiegu jego choroby.

Dawka tygodniowa może być podawana w postaci jednego wstrzyknięcia na tydzień lub w dawkach podzielonych, podawanych 3 do 7 razy w tygodniu.

Zalecana dawka początkowa wynosi 30 000 j.m. na tydzień (co odpowiada około 450 j.m./kg masy ciała na tydzień, w przeliczeniu na przeciętną masę ciała).

Z powodu różnic między pacjentami obserwuje się indywidualnie osiagane stężenia hemoglobiny dla danego pacjenta, poniżej lub powyżej pożądanej wartości. Ta różnorodność uzyskanych stężeń hemoglobiny powinna być korygowana dawką produktu, tak by docelowe stężenie hemoglobiny mieściło się w zakresie 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej znajduje się przewodnik dotyczący korygowania dawek w przypadku przekroczenia wartości stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l)

Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), dotychczasowe dawkowanie należy utrzymać. Jeśli stężenie hemoglobiny nie zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), należy rozważyć podwojenie tygodniowej dawki leku. Jeśli po 8 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny nie zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), uzyskanie odpowiedzi jest mało prawdopodobne i należy przerwać podawanie leku.
Leczenie należy kontynuować do 4 tygodni od zakończenia chemioterapii.

Dawka maksymalna nie powinna przekraczać 60 000 j.m. tygodniowo.

Po osiągnięciu u pacjenta celu terapeutycznego należy zmniejszyć dawkę o 25-50%, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na pożądanym poziomie. Następnie należy rozważyć odpowiednie zmiany dawek leku.

Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) dawkę należy zmniejszyć o około 25% do 50%. Leczenie produktem Neorecormon powinno być okresowo wstrzymane w przypadku, gdy stężenie hemoglobiny jest większe niż 13 g/dl (8,1 mmol/l). Leczenie powinno być wznowione z zastosowaniem dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki, w momencie obniżenia stężenia hemoglobiny do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l) lub mniejszej.

Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększyło się o więcej niż 2 g/dl (1,3 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę leku o 25 do 50%.

Pacjenci powinni być starannie obserwowani, tak żeby ustalić najmniejszą dawkę produktu Neorecormon, która zapewni prawidłową kontrolę objawów niedokrwistości.

Zastosowanie w celu zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych:
Roztwór preparatu podaje się dożylnie (przez około 2 minuty) lub podskórnie. NeoRecormon stosuje się dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Jeśli wartość hematokrytu pozwala na pobranie krwi (tj. Ht ≥ 33%), NeoRecormon należy podać pod koniec pobierania krwi.
Przez cały czas stosowania preparatu hematokryt nie powinien być większy niż 48%.

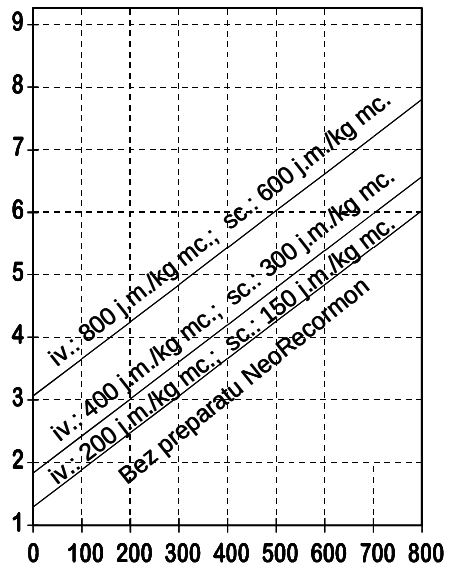
Zespół lekarzy prowadzących powinien ustalić dawkę leku indywidualnie u każdego pacjenta, ponieważ zależy ona od wymaganej ilości krwi do autotransfuzji i wewnętrznej rezerwy krwinek czerwonych:

1. Ilość krwi wymagana do autotransfuzji zależy od przewidywanej utraty krwi, sposobu ewentualnego konserwowania krwi oraz od stanu ogólnego pacjenta.
   Krew należy zebrać w ilości pozwalającej na uniknięcie przetaczania pacjentowi krwi homologicznej.
   Wymaganą ilość krwi autologicznej wyraża się w jednostkach; jedna jednostka na nomogramie odpowiada 180 ml krwinek czerwonych.
2. Możliwość pobrania krwi zależy przede wszystkim od objętości krwi pacjenta i początkowej wartości hematokrytu. Na podstawie obu wartości wylicza się wewnętrzną rezerwę krwinek czerwonych, według poniższego wzoru:

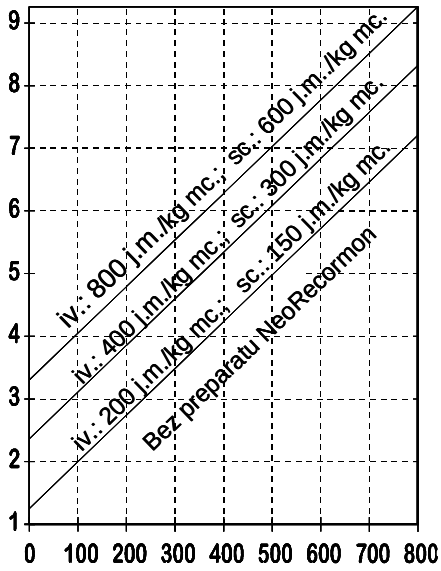
   Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych = objętość krwi [ml] x (hematokryt - 33) : 100
   kobiety: objętość krwi [ml] = 41 [ml/kg) x masa ciała [kg] + 1200 [ml]
   mężczyźni: objętość krwi [ml] = 44 [ml/kg] x masa ciała [kg] + 1600 [ml]
   (masa ciała ≥ 45 kg)

Na podstawie poniższych wykresów w zależności od ilości krwi wymaganej do autotransfuzji i od wewnętrznej rezerwy krwinek czerwonych u pacjenta można określić potrzebę stosowania oraz pojedynczą dawkę preparatu NeoRecormon.

Kobiety Wymagana ilość krwi do autotransfuzji [jednostki]	Mężczyźni Wymagana ilość krwi do autotransfuzji [jednostki]



Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych [ml]



Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych [ml]

Wyznaczoną w ten sposób pojedynczą dawkę należy podawać dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Maksymalna dawka podawana dożylnie nie może być większa niż 1600 j.m./kg masy ciała w ciągu tygodnia, a podawana podskórnie 1200 j.m./kg na tydzień.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

Podawanie preparatu NeoRecormon w celu "zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych" jest przeciwwskazane u pacjentów, którzy w miesiącu poprzedzającym leczenie przebyli zawał serca lub udar mózgu, u osób z niestabliną dławicą piersiową oraz u chorych o zwiększonym ryzyku wystąpienia zakrzepicy żył głębokich, np. z chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

NeoRecormon należy stosować ostrożnie w opornej na leczenie niedokrwistości z nadmiarem komórek blastycznych w fazie transformacji, w padaczce, przy podwyższonej liczbie płytek krwi, a także w przewlekłej niewydolności wątroby. Przed podaniem preparatu NeoRecormon należy wykluczyć niedobór kwasu foliowego i witaminy B_{12}, ponieważ niedobory te zmniejszają skuteczność leczenia.

Aby zapewnić skuteczną erytropoezę, u wszystkich pacjentów należy określić stężenie żelaza przed leczeniem i w jego trakcie. Może być niezbędne uzupełnianie żelaza, które należy prowadzić zgodnie z zaleceniami terapeutycznymi.

Poważne przeciążenie glinem z powodu leczenia niewydolności nerek może zmniejszać skuteczność preparatu NeoRecormon.

Wskazania do stosowania preparatu NeoRecormon należy określać indywidualnie u nie poddawanych dializie pacjentów ze stwardnieniem naczyń nerkowych, ponieważ nie można z całą pewnością wykluczyć nasilenia choroby nerek.

Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną, w tym również lekiem NeoRecormon, opisywano przypadki występowania wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej wywołanej obecnością przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie. Wykazano, że przeciwciała te

reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami erytropetynowymi i u pacjentów, u których podejrzewana jest lub potwierdzona obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie nie należy zamieniać leku na NeoRecormon (patrz punkt 4.8).

W razie stwierdzenia paradoksalnego zmniejszenia stężenia hemoglobiny i ciężkiej niedokrwistości z małą liczbą retykulocytów należy natychmiast przerwać leczenie epoetyną oraz oznaczyć miano przeciwciał przeciwko erytropoetynie w surowicy pacjenta. U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, leczonych interferonem, rybawiryną i jednocześnie epoetyną obserwowano przypadki PRCA. Epoetyny nie są zarejestrowane do leczenia niedokrwistości w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* może wystąpić podwyższone ciśnienie tętnicze lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza w przypadkach szybkiego zwiększenia hematokrytu. Jeżeli podwyższonego ciśnienia tętniczego nie można skorygować farmakologicznie, zaleca się tymczasowe odstawienie preparatu NeoRecormon. Zwłaszcza na początku leczenia zaleca się regularne kontrole ciśnienia tętniczego, w tym pomiędzy dializami. Może wystąpić przełom nadciśnieniowy z objawami przypominającymi encefalopatię, wymagający bezzwłocznej pomocy lekarza i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe, przeszywające, bóle głowy o typie migrenowym, które mogą być objawem ostrzegawczym.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* podczas leczenia preparatem NeoRecormon, zwłaszcza podawanego drogą dożylną, może dojść do umiarkowanego (w zakresie normy), zależnego od dawki, zwiększenia liczby płytek krwi. Zwiększenie to przemija w miarę trwania leczenia. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi przez pierwsze 8 tygodni leczenia.
U wcześniaków może dochodzić do nieznacznego zwiększenia liczby płytek krwi, zwłaszcza u dzieci przed 12. – 14. dniem życia, dlatego też należy regularnie kontrolować liczbę płytek krwi.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* nie należy utrzymywać wartości stężenia hemoglobiny większych od stężenia zalecanego w rozdziale 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu i ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie podawania czynników stymulujących erytropoezę (ESA) w celu osiągnięcia docelowych stężeń hemoglobiny większych niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).
Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści związanych ze stosowaniem epoetyn, jeśli uzyskano wzrost wzrost stężenia hemoglobiny konieczny do kontrolowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczeń krwi.

Wpływ na rozrost nowotworu
Epoetyny są czynnikami wzrostu, które przede wszystkim stymulują wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni komórek wielu różnych nowotworów. Tak, jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu, istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost nowotworów. W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych, epoetyny nie wykazywały zwiększenia przeżycia lub zmniejszenia ryzyka rozwoju nowotworu u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą nowotworom..
W kontrolowanych badaniach klinicznych, stosowanie produktu Neorecormon i innych czynników stymulujących erytropoezę (ESA) wykazano:
- skrócenie czasu do rozwoju nowotworu u pacjentów z zaawansowanym nowotworem głowy i szyi, poddanych radioterapii, u których uzyskano docelowo stężenie hemoglobiny wiekse od 14 g/dl (8,7 mmol/l).
- skrócenie całkowitego okresu przeżycia i zwiększenie śmiertelności związanej z progresją choroby w czasie 4 miesięcy u pacjentek rakiem piersi z przerzutami otrzymujących chemioterapię, u których osiągnięto stężenie hemoglobiny 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- zwiększenie ryzyka zgonów przy docelowym steżeniu hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z nowotworami złośliwymi, nie otrzymujących chemioterapii ani radioterapii. Czynniki stymulujące erytropoezę (ESA) nie są wskazane do stosowania w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie wskaźnika ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

Może wystąpić podwyższenie ciśnienia tętniczego, które można leczyć farmakologicznie. Zaleca się w związku z tym systematyczne kontrolowanie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia pacjentów z nowotworami.

U chorych na nowotwory należy kontrolować, w regularnych odstępach czasu, liczbę płytek krwi oraz stężenie hemoglobiny.

U pacjentów przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji możliwe jest zwiększenie liczby płytek krwi, zwykle w granicach normy. W związku z tym zaleca się u tych pacjentów kontrolowanie liczby płytek krwi co najmniej raz w tygodniu. Jeśli liczba płytek przekroczy 150 x 10^9/l lub, jeśli jest większa od wartości prawidłowych, NeoRecormon należy odstawić.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w związku ze zwiększeniem wartości hematokrytu w wyniku leczenia preparatem NeoRecormon, często niezbędne jest zwiększenie dawki heparyny podczas hemodializy. Nieodpowiednia dawka heparyny może prowadzić do niedrożności systemu dializacyjnego.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek narażonych na zakrzep przetoki należy rozważyć wczesną kontrolę przetoki i profilaktykę zakrzepów, np. przez podawanie kwasu acetylosalicylowego.

Podczas stosowania preparatu NeoRecormon należy regularnie kontrolować stężenie potasu i fosforanów w surowicy. Doniesiono o zwiększeniu stężenia potasu u kilku pacjentów z mocznicą, otrzymujących NeoRecormon, jednak przyczyna nie została ustalona. Jeśli podczas leczenia stężenie potasu zwiększy się, należy rozważyć przerwanie podawania preparatu NeoRecormon do czasu uzyskania normalizacji jego stężenia w surowicy.

W przypadku stosowania preparatu NeoRecormon u pacjentów przygotowywanych do autotransfuzji, należy przestrzegać zasad ogólnie przyjętych w krwiodawstwie, w szczególności:
- pobranie krwi dopuszczalne jest tylko u pacjentów, u których hematokryt jest ≥ 33% (stężenie hemoglobiny ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l]);
- pobierając krew od pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg należy zachować szczególne środki ostrożności;
- jednorazowo nie należy pobierać więcej niż około 12% obliczonej objętości krwi pacjenta.

Leczenie preparatem NeoRecormon powinno być stosowane tylko u pacjentów, u których szczególnie ważne jest uniknięcie przetaczania krwi homologicznej; zawsze należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści podczas przetaczania krwi homologicznej.

Zastosowanie leku u zdrowych osób może prowadzić do nadmiernego zwiększenia wartości hematokrytu. Następstwem mogą być zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Jedna ampułkostrzykawka preparatu NeoRecormon zawiera do 0,3 mg fenyloalaniny jako substancji pomocniczej. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z ciężkimi postaciami fenyloketonurii.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej ampułkostrzykawce, co w zasadzie oznacza: wolny od jonów sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Dotychczasowe doświadczenia kliniczne nie wykazały interakcji preparatu NeoRecormon z innymi produktami leczniczymi.
W badaniach na zwierzętach wykazano, że epoetyna beta nie nasila toksycznego działania na szpik takich cytostatycznych produktów leczniczych, jak etopozyd, cisplatyna, cyklofosfamid i fluorouracyl.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania epoetyny beta w czasie ciąży.
Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz 5.3).
Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

NeoRecormon nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Na podstawie wyników badań klinicznych, obejmujących 1725 chorych, szacuje się, że u około 8% pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon wystąpią objawy niepożądane.

- Pacjenci z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek

Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas stosowania preparatu NeoRecormon jest podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilenie się istniejącego wcześniej nadciśnienia, zwłaszcza w przypadku szybkiego narastania wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4). Może dojść do przełomu nadciśnieniowego z objawami podobnymi do encefalopatii (tj. bóle głowy, zaburzenia świadomości, zaburzenia czuciowo-ruchowe takie jak: zaburzenia mowy lub niestabilny chód, aż do drgawek kloniczno-tonicznych); zmiany takie mogą wystąpić także u pojedynczych chorych z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym (patrz punkt 4.4).

Mogą pojawić się zakrzepy przetoki, zwłaszcza u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub z powikłaniami w obrębie przetoki (np. zwężeniem, tętniakiem), patrz punkt 4.4. W większości przypadków obserwuje się zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy z równoczesnym zwiększeniem wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4). Dodatkowo, w pojedynczych przypadkach obserwowano przemijające zwiększenie stężenia potasu i fosforanów w surowicy (patrz punkt 4.4).

W pojedynczych przypadkach zgłaszano występowanie wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA), spowodowanej przez neutralizujące przeciwciała przeciw erytropoetynie, powstające w związku z leczeniem preparatem NeoRecormon. W przypadku rozpoznania tego powikłania konieczne jest odstawienie preparatu NeoRecormon, przy czym nie należy zastępować tego leku innym białkiem erytropoetycznym (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia naczyń	Przełom nadciśnieniowy Nadciśnienie tętnicze	Niezbyt często (>0,1%, <1%) Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zakrzepica przetoki Nadpłytkopwość	Rzadko (>0,01%, <0,1%) Bardzo rzadko (<0,01%)

- Pacjenci z chorobą nowotworową

U pacjentów leczonych epoetyną beta często stwierdza się bóle głowy i nadciśnienie tętnicze, które można leczyć farmakologicznie (>1%, <10%) (patrz punkt 4.4).

U niektórych pacjentów obserwuje się zmniejszenie stężenia żelaza w surowicy (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych wykazano zwiększoną częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami złośliwymi leczonych preparatem NeoRecormon w porównaniu do nieleczonych pacjentów z grupy kontrolnej lub pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon częstość ta wynosi 7 % w porównaniu do 4 % u pacjentów z grupy kontrolnej; nie wiąże się to ze zwiększeniem śmiertelności z powodu powikłań zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia naczyń	Nadciśnienie tętnicze	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Incydent zakrzepowo-zatorowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

- Pacjenci zakwalifikowani do autologicznego przetoczenia krwi

Donoszono, że u pacjentów zakwalifikowanych do autologicznego przetoczenia krwi występuje nieco zwiększona częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych. Jednak nie stwierdzono związku przyczynowo-skutkowego z leczeniem preparatem NeoRecormon.

W badaniach prowadzonych pod kontrolą placebo przemijający niedobór żelaza był częstszy u pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon niż u pacjentów z grup kontrolnych (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

- Wcześniaki

Bardzo często stwierdza się zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy (>10%) (patrz punkt 4.4).

- Wszystkie wskazania

Rzadko (≥ 1/10 000 do ≤ 1 000) mogą wystąpić związane z leczeniem epoetyną beta reakcje skórne, takie jak wysypka, świąd, pokrzywka lub odczyn w miejscu wstrzyknięcia. W bardzo rzadkich przypadkach (≤ 1/10 000) opisywano reakcje rzekomoanafilaktyczne związane z leczeniem epoetyną beta. W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano jednak zwiększenia częstości występowania reakcji nadwrażliwości.
W bardzo rzadkich przypadkach (≤ 1/10 000), szczególnie na początku leczenia, obserwowano związane z leczeniem epoetyną beta objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze, bóle głowy, bóle kończyn, złe samopoczucie i (lub) bóle kości. Objawy te mają zazwyczaj niewielkie lub umiarkowane nasilenie i ustępują po kilku godzinach lub kilku dniach.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny preparatu NeoRecormon jest bardzo szeroki. Nie obserwowano objawów zatrucia nawet, gdy stężenia leku w surowicy były bardzo duże.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości; kod ATC: B03XA

Epoetyna beta ma identyczny skład aminokwasowy i węglowodanowy jak erytropoetyna izolowana z moczu chorych na niedokrwistość.
Erytropoetyna jest glikoproteiną pobudzającą tworzenie się erytrocytów z komórek prekursorowych. Jest czynnikiem pobudzającym mitozę i hormonem odpowiedzialnym za różnicowanie się komórek.

Skuteczność biologiczną epoetyny beta po podaniu dożylnym i podskórnym wykazano w wielu modelach zwierzęcych *in vivo* (na szczurach zdrowych i z mocznicą, myszach z policytemią oraz psach). Po podaniu epoetyny beta zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów, a także zwiększa się wbudowywanie żelaza ^{59}Fe.

In vitro, po inkubacji z epoetyną beta, wykazano zwiększenie wbudowywania ^{3}H-tymidyny do erytroidalnych komórek jądrzastych śledziony (w hodowli komórek śledziony mysiej).
W badaniach na hodowlach komórek szpiku ludzkiego wykazano, że epoetyna beta swoiście pobudza erytropoezę i nie wywiera wpływu na powstawanie krwinek białych. Nie wykazano, aby epoetyna beta działała cytotoksycznie na komórki szpiku kostnego lub na komórki skóry człowieka.

Jednorazowa dawka epoetyny beta nie powodowała zmian w zachowaniu, ani aktywności ruchowej myszy i nie wpływała na czynność układu krążenia i układu oddechowego psów.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu różnych komórek nowotworowych.

Przeżywalność i progresję guzów oceniano w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów; cztery z tych badań były podwójnie zaślepione i kontrolowane placebo, a jedno było badaniem otwartym. Do dwóch badań rekrutowano pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12–14 g/dl. W badaniu otwartym nie zaobserwowano różnic w przeżywalności ogólnej pomiędzy pacjentami leczonymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką i pacjentami z grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych za pomocą placebo współczynniki ryzyka względnego dla przeżywalności ogólnej wynosiły od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost umieralności wśród pacjentów, u których występowała niedokrwistość związaną z chorobą nowotworową i, otrzymujących rekombinowaną erytropoetynę ludzką, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Ogólne

wyniki tych badań dotyczące przeżywalności nie dawały się w sposób zadowalający wyjaśnić różnicami w częstości występowania zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami otrzymującymi rekombinowaną erytropoetynę ludzką i pacjentami z grup kontrolnych.

Metaanaliza oparta na danych jednostkowych, zawierajaca dane ze wszystkich 12 kontrolowanych badań klinicznych z udziałem pacjentów onkologicznych z niedokrwistością leczonych produktem Neorecormon (n=2301) wykazała ogólny czynnik ryzyka określajacego czas przeżycia 1,13 z korzyścią dla grupy kontrolnej (95%, CI 0,87;1,46). W grupie pacjentów z hemoglobiną na poziomie ≤ 10 g/l (n=899), czynnik ryzyka określajacego czas przeżycia wyniósł 0,98 (95%, CI 0,68 do1,40). Relatywnie zwiększone ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych było obserwowane w całym zakresie populacji w badaniach (RR 1,62; 95%, CI 1,13; 2,31).

Przeprowadzono analizę w grupie pacjentów liczącej ponad 13 900 chorych z nowotworem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemio- i radioterapią oraz nieleczonych), uczesniczących w 53 kontrolowanych badaniach z użyciem kilku epoetyn. Metaanaliza dotycząca całkowitego przeżycia pacjentów wykazała, że współczynnik ryzyka wynosi 1,06 na korzyść grupy kontrolnej (95%CI: 1,00; 1,12; 53 badania w grupie 13 933 pacjentów). W grupie pacjentów z nowotworem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka wynosił 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 badań w grupie 10 441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie zwiększone ryzyko względne zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną (patrz punkt 4.4).

Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną bardzo rzadko obserwowano pojawienie się przeciwciał neutralizujących erytropoetynę z lub bez towarzyszącej wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyczne przeprowadzone u zdrowych ochotników oraz pacjentów z mocznicą wykazały, że okres półtrwania podanej dożylnie epoetyny beta wynosi 4 do 12 godzin, zaś jej objętość dystrybucji równa jest 1 do 2 krotnej objętości osocza. Analogiczne wyniki uzyskano w doświadczeniach na szczurach z mocznicą i zdrowych.

Po podskórnym podaniu epoetyny beta pacjentom z mocznicą, przedłużone wchłanianie prowadzi do powstania plateau stężenia w surowicy, a maksymalne stężenie osiągane jest średnio po 12 - 28 godzinach. Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu podskórnym jest dłuższy niż po podaniu dożylnym i wynosi średnio 13 - 28 godzin.

Biodostępność epoetyny beta podanej podskórnie wynosi 23 - 42% w porównaniu do podania dożylnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.
W badaniach działania rakotwórczego homologicznej erytropoetyny u myszy nie zaobserwowano żadnych zjawisk wskazujących na możliwość proliferacji lub rozrostu nowotworowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mocznik,
Sodu chlorek,
Polisorbat 20,

Sodu diwodorofosforan dwuwodny,
Disodu fosforan dwunastowodny,
Wapnia chlorek dwuwodny,
Glicyna,
L-leucyna,
L-izoleucyna,
L-treonina,
L-kwas glutaminowy,
L-fenyloalanina,
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Wobec braku badań dotyczących niezgodności farmaceutycznych, nie powinno się mieszać tego produktu z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres trwałości

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2˚C – 8˚C).

Przechowywać ampułkostrzykawkę w tekturowym opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

W celu ambulatoryjnego podawania leku w można jednorazowo wyjąć preparat z lodówki i przechowywać go w temperaturze pokojowej (do 25°C) nie dłużej niż 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,3 ml roztworu w ampułkostrzykawce (szkło typu I) z kapturkiem ochronnym i końcówką tłoka (teflonizowana guma) oraz z igłą 27G1/2.
Wielkość opakowania 1 lub 6 sztuk.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przed użyciem umyć ręce!

1. Wyjąć z opakowania jedną ampułkostrzykawkę i sprawdzić czy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i bez widocznych cząstek. Zdjąć ochronny kapturek z ampułkostrzykawki.
2. Wyjąć jedną igłę z opakowania, założyć ją na ampułkostrzykawkę i zdjąć nasadkę ochronną z igły.
3. Trzymając ampułkostrzykawkę pionowo, igłą skierowaną ku górze, usunąć powietrze z ampułkostrzykawki i igły, delikatnie przesuwając tłok do góry. Przesuwać tłok, aż w ampułkostrzykawce pozostanie tylko przepisana ilość roztworu.
4. Przetrzeć skórę w miejscu wstrzyknięcia wacikiem z alkoholem. Utworzyć fałd skóry, chwytając ją między kciuk i palec wskazujący. Uchwycić ampułkostrzykawkę w pobliżu igły i wbić igłę w fałd skóry szybkim, energicznym ruchem. Wstrzyknąć roztwór preparatu NeoRecormon. Szybko usunąć igłę i ucisnąć miejsce wstrzyknięcia suchym, jałowym gazikiem.

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/033 - 034

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lipca 1997
Data przedłużenia pozwolenia: 16 lipca 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 6 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułkostrzykawka zawiera w 0,3 ml roztworu do wstrzykiwań 6 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 49,8 mikrogramom epoetyny beta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny).
Jeden ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 20 000 j.m. epoetyny beta.

* wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO)

Substancje pomocnicze:
Fenyloalanina (do 0,3 mg w 1 ampułkostrzykawce)
Sód (mniej niż 1 mmol w 1 ampułkostrzykawce)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Bezbarwny, przezroczysty do lekko opalizującego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawowej niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek u dorosłych i dzieci .
- Zapobieganie niedokrwistości wcześniaków u dzieci z masą urodzeniową od 750 g do 1500 g, urodzonych przed 34 tygodniem ciąży.
- Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).
- Zwiększenie liczby autologicznych krwinek czerwonych u osób przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji.
  W tym wskazaniu należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość powikłań zakrzepowo-zatorowych. Leczenie wskazane jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina 10-13 g/dl [6,21-8,07 mmol/l], bez niedoboru żelaza), jeśli nie ma możliwości przechowania wystarczającej ilości krwi własnej, zaś przewidziany planowany zabieg chirurgiczny wymaga przetoczenia znacznej objętości krwi (4 lub więcej jednostek przetoczeniowych u kobiet i 5 lub więcej u mężczyzn).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem NeoRecormon powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w prowadzeniu chorych ze stanami wymienionymi we wskazaniach. Ponieważ opisywano pojedyncze przypadki reakcji rzekomoanafilaktycznych, zaleca się, aby pierwszą dawkę leku podać pod kontrolą lekarza.
NeoRecormon w ampułkostrzykawce jest gotowy do użycia. Można wstrzyknąć wyłącznie tylko roztwór leku, który jest przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny i bez widocznych cząstek.

NeoRecormon w ampułkostrzykawce jest jałowy lecz nie zawiera środków konserwujących. W żadnym przypadku nie wolno używać strzykawki do podania więcej niż jednej dawki leku; produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Leczenie pacjentów dorosłych i dzieci z objawową niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek:
Objawy i następstwa niedokrwistości różnią się w zależności od wieku, płci, ogólnego nasilenia choroby. Z tego powodu niezbędna jest indywidualna ocena lekarska każdego pacjenta i przebiegu jego choroby. NeoRecormon powinien być podawany podskórnie lub dożylnie, tak aby zwiększyć stężenie hemoglobiny nie wiecej niż do 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów nie poddawanych hemodializie lepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć nakłuwania żył obwodowych. Wstrzyknięcie dożylne powinno trwać około 2 minut i można je wykonać np. u pacjentów hemodializowanych przez przetokę tętniczo-żylną pod koniec dializy.

Różnice pomiędzy pacjentami powodują, że w indywdualnych przypadkach mogą być pożądane indywidualne wartości docelowe hemoglobiny, poniżej lub powyżej wartości opisanych. Zróżnicowanie wartości hemoglobiny powinno być osiągane poprzez dobór dawki leku oraz z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości hemoglobiny pomiędzy 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Powinno się unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Wskazówki dotyczące odpowiedniego dobierania dawki leku gdy stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl są przedstawione poniżej.

Powinno się unikać wzrostu stężenia hemoglobiny wiekszego niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w czasie 4 tygodni. Jeśli taki przypadek się zdarzy, powinno się zmienić odpowiednio dawkę leku według poniższego opisu. Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciagu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny zwiększa się i osiaga wartość 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal zwieksza się, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki.

Pacjenci powinni być starannie obserwowani, tak żeby ustalić najmniejszą dawkę produktu Neorecormon, która zapewni prawidłową kontrolę objawów niedokrwistości.

U pacjentów z nadciśnieniem lub chorobami układu sercowo-naczyniowego, naczyń mózgowych lub obwodowych, tygodniowe zwiększenie stężenie hemoglobiny i docelową wartość hemoglobiny należy ustalać indywidualnie, biorąc pod uwagę stan kliniczny.

Leczenie preparatem NeoRecormon składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania wartości hematokrytu
- Podawanie podskórne:Dawka początkowa wynosi 20 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Dawkę można zwiększać, co 4 tygodnie o 20 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu, jeśli wzrost stężenia hemoglobiny jest niewystarczający (<0,25 g/dl na tydzień). Dawkę tygodniową można podzielić na dawki podawane codziennie.
- Podawanie dożylne:
  Dawka początkowa wynosi 40 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Po 4 tygodniach dawkę można zwiększyć do 80 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu, następnie w razie potrzeby dawkę można zwiększyć o 20 j.m./kg, trzy razy w tygodniu, w odstępach miesięcznych.

Nie wolno podawać dawki większej niż 720 j.m./kg masy ciała na tydzień, zarówno dożylnie jak i podskórnie.

2. Faza podtrzymywania wartości hematokrytu
W celu utrzymania wartości hemoglobiny między 10 a 12 g/dl początkowo dawkę redukuje się do połowy dawki stosowanej wcześniej. Następnie co 1 lub 2 tygodnie ustala się dawkę indywidualnie dla każdego pacjenta (dawka podtrzymująca).
W przypadku podawania podskórnego dawkę tygodniową można podać w jednym wstrzyknięciu raz w tygodniu lub podzielić na 3 do 7 podań w tygodniu. U pacjentów, u których uzyskano stabilną

wartość hematokrytu podczas podawania preparatu NeoRecormon jeden raz w tygodniu, możliwe jest podawanie w jednym wstrzyknięciu co dwa tygodnie. W takim przypadku może być konieczne zwiększenie dawki.

Wyniki badań klinicznych u dzieci wskazują, że dawka lecznicza preparatu NeoRecormon jest na ogół tym większa, im młodszy jest pacjent. Mimo to, u dzieci należy stosować zalecany wyżej schemat dawkowania, ponieważ nie można przewidzieć indywidualnej reakcji na lek.

Leczenie preparatem NeoRecormon jest leczeniem długotrwałym. Niemniej jednak można je przerwać, w razie konieczności, w każdej chwili. Dane dotyczące schematu dawkowania jeden raz w tygodniu oparte są na badaniach obejmujących okres 24 tygodni terapii.

Zapobieganie niedokrwistości wcześniaków:
Roztwór leku podaje się podskórnie w dawce 250 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu. Leczenie preparatem NeoRecormon należy rozpocząć tak szybko, jak to możliwe, najlepiej w 3. dniu życia. Korzyści z podania preparatu NeoRecormon u wcześniaków, którym wcześniej przetoczono krew, prawdopodobnie będą mniejsze niż u dzieci, którym krwi nie przetaczano. Leczenie powinno trwać 6 tygodni.

Leczenie objawowej niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej:
Pacjentom z niedokrwistością (to znaczy stężenie hemoglobiny ≤10 g/dl (6,2 mmol/l)) przygotowany roztwór leku podaje się podskórnie. Objawy i następstwa niedokrwistości różnią się w zależności od wieku, płci, ogólnego nasilenia choroby. Z tego powodu niezbędna jest indywidualna ocena lekarska każdego pacjenta i przebiegu jego choroby.

Dawka tygodniowa może być podawana w postaci jednego wstrzyknięcia na tydzień lub w dawkach podzielonych, podawanych 3 do 7 razy w tygodniu.

Zalecana dawka początkowa wynosi 30 000 j.m. na tydzień (co odpowiada około 450 j.m./kg masy ciała na tydzień, w przeliczeniu na przeciętną masę ciała).

Z powodu różnic między pacjentami obserwuje się indywidualnie osiagane stężenia hemoglobiny dla danego pacjenta, poniżej lub powyżej pożądanej wartości. Ta różnorodność uzyskanych stężeń hemoglobiny powinna być korygowana dawką produktu, tak by docelowe stężenie hemoglobiny mieściło się w zakresie 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej znajduje się przewodnik dotyczący korygowania dawek w przypadku przekroczenia wartości stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l)

Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), dotychczasowe dawkowanie należy utrzymać. Jeśli stężenie hemoglobiny nie zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), należy rozważyć podwojenie tygodniowej dawki leku. Jeśli po 8 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny nie zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), uzyskanie odpowiedzi jest mało prawdopodobne i należy przerwać podawanie leku.
Leczenie należy kontynuować do 4 tygodni od zakończenia chemioterapii.

Dawka maksymalna nie powinna przekraczać 60 000 j.m. tygodniowo.

Po osiągnięciu u pacjenta celu terapeutycznego należy zmniejszyć dawkę o 25-50%, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na pożądanym poziomie. Następnie należy rozważyć odpowiednie zmiany dawek leku.

Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) dawkę należy zmniejszyć o około 25% do 50%. Leczenie produktem Neorecormon powinno być okresowo wstrzymane w przypadku, gdy stężenie hemoglobiny jest większe niż 13 g/dl (8,1 mmol/l). Leczenie powinno być wznowione z zastosowaniem dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki, w momencie obniżenia stężenia hemoglobiny do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l) lub mniejszej.

Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększyło się o więcej niż 2 g/dl (1,3 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę leku o 25 do 50%.

Pacjenci powinni być starannie obserwowani, tak żeby ustalić najmniejszą dawkę produktu Neorecormon, która zapewni prawidłową kontrolę objawów niedokrwistości.

Zastosowanie w celu zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych:
Roztwór preparatu podaje się dożylnie (przez około 2 minuty) lub podskórnie. NeoRecormon stosuje się dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Jeśli wartość hematokrytu pozwala na pobranie krwi (tj. Ht ≥ 33%), NeoRecormon należy podać pod koniec pobierania krwi.
Przez cały czas stosowania preparatu hematokryt nie powinien być większy niż 48%.

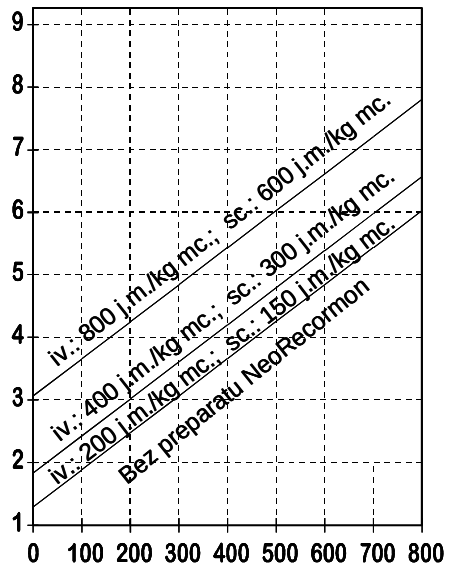
Zespół lekarzy prowadzących powinien ustalić dawkę leku indywidualnie u każdego pacjenta, ponieważ zależy ona od wymaganej ilości krwi do autotransfuzji i wewnętrznej rezerwy krwinek czerwonych:

1. Ilość krwi wymagana do autotransfuzji zależy od przewidywanej utraty krwi, sposobu ewentualnego konserwowania krwi oraz od stanu ogólnego pacjenta.
   Krew należy zebrać w ilości pozwalającej na uniknięcie przetaczania pacjentowi krwi homologicznej.
   Wymaganą ilość krwi autologicznej wyraża się w jednostkach; jedna jednostka na nomogramie odpowiada 180 ml krwinek czerwonych.
2. Możliwość pobrania krwi zależy przede wszystkim od objętości krwi pacjenta i początkowej wartości hematokrytu. Na podstawie obu wartości wylicza się wewnętrzną rezerwę krwinek czerwonych, według poniższego wzoru:

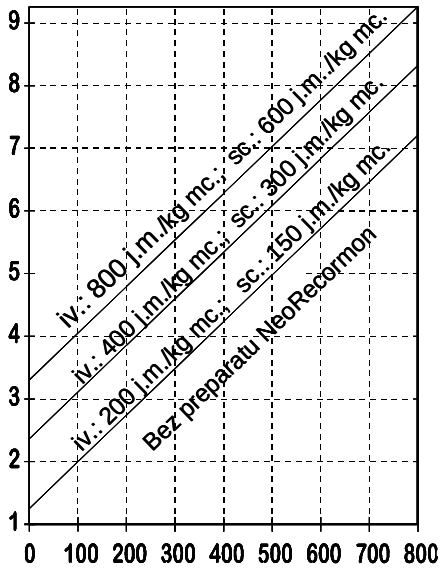
   Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych = objętość krwi [ml] x (hematokryt - 33) : 100
   kobiety: objętość krwi [ml] = 41 [ml/kg) x masa ciała [kg] + 1200 [ml]
   mężczyźni: objętość krwi [ml] = 44 [ml/kg] x masa ciała [kg] + 1600 [ml]
   (masa ciała ≥ 45 kg)

Na podstawie poniższych wykresów w zależności od ilości krwi wymaganej do autotransfuzji i od wewnętrznej rezerwy krwinek czerwonych u pacjenta można określić potrzebę stosowania oraz pojedynczą dawkę preparatu NeoRecormon.

Kobiety Wymagana ilość krwi do autotransfuzji [jednostki]	Mężczyźni Wymagana ilość krwi do autotransfuzji [jednostki]



Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych [ml]



Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych [ml]

Wyznaczoną w ten sposób pojedynczą dawkę należy podawać dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Maksymalna dawka podawana dożylnie nie może być większa niż 1600 j.m./kg masy ciała w ciągu tygodnia, a podawana podskórnie 1200 j.m./kg na tydzień.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

Podawanie preparatu NeoRecormon w celu "zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych" jest przeciwwskazane u pacjentów, którzy w miesiącu poprzedzającym leczenie przebyli zawał serca lub udar mózgu, u osób z niestabliną dławicą piersiową oraz u chorych o zwiększonym ryzyku wystąpienia zakrzepicy żył głębokich, np. z chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

NeoRecormon należy stosować ostrożnie w opornej na leczenie niedokrwistości z nadmiarem komórek blastycznych w fazie transformacji, w padaczce, przy podwyższonej liczbie płytek krwi, a także w przewlekłej niewydolności wątroby. Przed podaniem preparatu NeoRecormon należy wykluczyć niedobór kwasu foliowego i witaminy B_{12}, ponieważ niedobory te zmniejszają skuteczność leczenia.

Aby zapewnić skuteczną erytropoezę, u wszystkich pacjentów należy określić stężenie żelaza przed leczeniem i w jego trakcie. Może być niezbędne uzupełnianie żelaza, które należy prowadzić zgodnie z zaleceniami terapeutycznymi.

Poważne przeciążenie glinem z powodu leczenia niewydolności nerek może zmniejszać skuteczność preparatu NeoRecormon.

Wskazania do stosowania preparatu NeoRecormon należy określać indywidualnie u nie poddawanych dializie pacjentów ze stwardnieniem naczyń nerkowych, ponieważ nie można z całą pewnością wykluczyć nasilenia choroby nerek.

Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną, w tym również lekiem NeoRecormon, opisywano przypadki występowania wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej wywołanej obecnością przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie. Wykazano, że przeciwciała te reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami erytropetynowymi i u pacjentów, u których podejrzewana jest lub potwierdzona obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie nie należy zamieniać leku na NeoRecormon (patrz punkt 4.8).

W razie stwierdzenia paradoksalnego zmniejszenia stężenia hemoglobiny i ciężkiej niedokrwistości z małą liczbą retykulocytów należy natychmiast przerwać leczenie epoetyną oraz oznaczyć miano przeciwciał przeciwko erytropoetynie w surowicy pacjenta. U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, leczonych interferonem, rybawiryną i jednocześnie epoetyną obserwowano przypadki PRCA. Epoetyny nie są zarejestrowane do leczenia niedokrwistości w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* może wystąpić podwyższone ciśnienie tętnicze lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza w przypadkach szybkiego zwiększenia hematokrytu. Jeżeli podwyższonego ciśnienia tętniczego nie można skorygować farmakologicznie, zaleca się tymczasowe odstawienie preparatu NeoRecormon. Zwłaszcza na początku leczenia zaleca się regularne kontrole ciśnienia tętniczego, w tym pomiędzy dializami. Może wystąpić przełom nadciśnieniowy z objawami przypominającymi encefalopatię, wymagający bezzwłocznej pomocy lekarza i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe, przeszywające, bóle głowy o typie migrenowym, które mogą być objawem ostrzegawczym.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* podczas leczenia preparatem NeoRecormon, zwłaszcza podawanego drogą dożylną, może dojść do umiarkowanego (w zakresie normy), zależnego od dawki, zwiększenia liczby płytek krwi. Zwiększenie to przemija w miarę trwania leczenia. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi przez pierwsze 8 tygodni leczenia.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* nie należy utrzymywać wartości stężenia hemoglobiny większych od stężenia zalecanego w rozdziale 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu i ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie podawania czynników stymulujących erytropoezę (ESA) w celu osiągnięcia docelowych stężeń hemoglobiny większych niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).
Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści związanych ze stosowaniem epoetyn, jeśli uzyskano wzrost wzrost stężenia hemoglobiny konieczny do kontrolowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczeń krwi.

U wcześniaków może dochodzić do nieznacznego zwiększenia liczby płytek krwi, zwłaszcza u dzieci przed 12. – 14. dniem życia, dlatego też należy regularnie kontrolować liczbę płytek krwi.

Wpływ na rozrost nowotworu
Epoetyny są czynnikami wzrostu, które przede wszystkim stymulują wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni komórek wielu różnych nowotworów. Tak, jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu, istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost nowotworów. W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych, epoetyny nie wykazywały zwiększenia przeżycia lub zmniejszenia ryzyka rozwoju nowotworu u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą nowotworom..
W kontrolowanych badaniach klinicznych, stosowanie produktu Neorecormon i innych czynników stymulujących erytropoezę (ESA) wykazano:
- skrócenie czasu do rozwoju nowotworu u pacjentów z zaawansowanym nowotworem głowy i szyi, poddanych radioterapii, u których uzyskano docelowo stężenie hemoglobiny wieksze od 14 g/dl (8,7 mmol/l).
- skrócenie całkowitego okresu przeżycia i zwiększenie śmiertelności związanej z progresją choroby w czasie 4 miesięcy u pacjentek rakiem piersi z przerzutami otrzymujących chemioterapię, u których osiągnięto stężenie hemoglobiny 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- zwiększenie ryzyka zgonów przy docelowym steżeniu hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z nowotworami złośliwymi, nie otrzymujących chemioterapii ani radioterapii.

Czynniki stymulujące erytropoezę (ESA) nie są wskazane do stosowania w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie wskaźnika ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

Może wystąpić podwyższenie ciśnienia tętniczego, które można leczyć farmakologicznie. Zaleca się w związku z tym systematyczne kontrolowanie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia pacjentów z nowotworami.

U chorych na nowotwory należy kontrolować, w regularnych odstępach czasu, liczbę płytek krwi oraz stężenie hemoglobiny.

U pacjentów przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji możliwe jest zwiększenie liczby płytek krwi, zwykle w granicach normy. W związku z tym zaleca się u tych pacjentów kontrolowanie liczby płytek krwi co najmniej raz w tygodniu. Jeśli liczba płytek przekroczy 150×10^9/l lub, jeśli jest większa od wartości prawidłowych, NeoRecormon należy odstawić.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w związku ze zwiększeniem wartości hematokrytu w wyniku leczenia preparatem NeoRecormon, często niezbędne jest zwiększenie dawki heparyny podczas hemodializy. Nieodpowiednia dawka heparyny może prowadzić do niedrożności systemu dializacyjnego.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek narażonych na zakrzep przetoki należy rozważyć wczesną kontrolę przetoki i profilaktykę zakrzepów, np. przez podawanie kwasu acetylosalicylowego.

Podczas stosowania preparatu NeoRecormon należy regularnie kontrolować stężenie potasu i fosforanów w surowicy. Doniesiono o zwiększeniu stężenia potasu u kilku pacjentów z mocznicą, otrzymujących NeoRecormon, jednak przyczyna nie została ustalona. Jeśli podczas leczenia stężenie potasu zwiększy się, należy rozważyć przerwanie podawania preparatu NeoRecormon do czasu uzyskania normalizacji jego stężenia w surowicy.

W przypadku stosowania preparatu NeoRecormon u pacjentów przygotowywanych do autotransfuzji, należy przestrzegać zasad ogólnie przyjętych w krwiodawstwie, w szczególności:
- pobranie krwi dopuszczalne jest tylko u pacjentów, u których hematokryt jest ≥ 33% (stężenie hemoglobiny ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l]);
- pobierając krew od pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg należy zachować szczególne środki ostrożności;
- jednorazowo nie należy pobierać więcej niż około 12% obliczonej objętości krwi pacjenta.

Leczenie preparatem NeoRecormon powinno być stosowane tylko u pacjentów, u których szczególnie ważne jest uniknięcie przetaczania krwi homologicznej; zawsze należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści podczas przetaczania krwi homologicznej.

Zastosowanie leku u zdrowych osób może prowadzić do nadmiernego zwiększenia wartości hematokrytu. Następstwem mogą być zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Jedna ampułkostrzykawka preparatu NeoRecormon zawiera do 0,3 mg fenyloalaniny jako substancji pomocniczej. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z ciężkimi postaciami fenyloketonurii.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej ampułkostrzykawce, co w zasadzie oznacza: wolny od jonów sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Dotychczasowe doświadczenia kliniczne nie wykazały interakcji preparatu NeoRecormon z innymi produktami leczniczymi.
W badaniach na zwierzętach wykazano, że epoetyna beta nie nasila toksycznego działania na szpik takich cytostatycznych produktów leczniczych, jak etopozyd, cisplatyna, cyklofosfamid i fluorouracyl.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania epoetyny beta w czasie ciąży.
Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz 5.3).
Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

NeoRecormon nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Na podstawie wyników badań klinicznych, obejmujących 1725 chorych, szacuje się, że u około 8% pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon wystąpią objawy niepożądane.

- Pacjenci z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek

Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas stosowania preparatu NeoRecormon jest podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilenie się istniejącego wcześniej nadciśnienia, zwłaszcza w przypadku szybkiego narastania wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4). Może dojść do przełomu nadciśnieniowego z objawami podobnymi do encefalopatii (tj. bóle głowy, zaburzenia świadomości, zaburzenia czuciowo-ruchowe takie jak: zaburzenia mowy lub niestabilny chód, aż do drgawek kloniczno-tonicznych); zmiany takie mogą wystąpić także u pojedynczych chorych z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym (patrz punkt 4.4).

Mogą pojawić się zakrzepy przetoki, zwłaszcza u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub z powikłaniami w obrębie przetoki (np. zwężeniem, tętniakiem), patrz punkt 4.4. W większości przypadków obserwuje się zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy z równoczesnym zwiększeniem wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4). Dodatkowo, w pojedynczych przypadkach obserwowano przemijające zwiększenie stężenia potasu i fosforanów w surowicy (patrz punkt 4.4).

W pojedynczych przypadkach zgłaszano występowanie wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA), spowodowanej przez neutralizujące przeciwciała przeciw erytropoetynie, powstające w związku z leczeniem preparatem NeoRecormon. W przypadku rozpoznania tego powikłania konieczne jest odstawienie preparatu NeoRecormon, przy czym nie należy zastępować tego leku innym białkiem erytropoetycznym (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia naczyń	Przełom nadciśnieniowy Nadciśnienie tętnicze	Niezbyt często (>0,1%, <1%) Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zakrzepica przetoki Nadpłytkopwość	Rzadko (>0,01%, <0,1%) Bardzo rzadko (<0,01%)

- Pacjenci z chorobą nowotworową

U pacjentów leczonych epoetyną beta często stwierdza się bóle głowy i nadciśnienie tętnicze, które można leczyć farmakologicznie (>1%, <10%) (patrz punkt 4.4).

U niektórych pacjentów obserwuje się zmniejszenie stężenia żelaza w surowicy (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych wykazano zwiększoną częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami złośliwymi leczonych preparatem NeoRecormon w porównaniu do nieleczonych pacjentów z grupy kontrolnej lub pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon częstość ta wynosi 7 % w porównaniu do 4 % u pacjentów z grupy kontrolnej; nie wiąże się to ze zwiększeniem śmiertelności z powodu powikłań zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia naczyń	Nadciśnienie tętnicze	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Incydent zakrzepowo-zatorowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

- Pacjenci zakwalifikowani do autologicznego przetoczenia krwi

Donoszono, że u pacjentów zakwalifikowanych do autologicznego przetoczenia krwi występuje nieco zwiększona częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych. Jednak nie stwierdzono związku przyczynowo-skutkowego z leczeniem preparatem NeoRecormon.

W badaniach prowadzonych pod kontrolą placebo przemijający niedobór żelaza był częstszy u pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon niż u pacjentów z grup kontrolnych (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

- Wcześniaki

Bardzo często stwierdza się zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy (>10%) (patrz punkt 4.4).

- Wszystkie wskazania

Rzadko (≥ 1/10 000 do ≤ 1 000)mogą wystąpić związane z leczeniem epoetyną beta reakcje skórne, takie jak wysypka, świąd, pokrzywka lub odczyn w miejscu wstrzyknięcia. W bardzo rzadkich przypadkach (≤ 1/10 000)opisywano reakcje rzekomoanafilaktyczne związane z leczeniem epoetyną beta. W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano jednak zwiększenia częstości występowania reakcji nadwrażliwości.
W bardzo rzadkich przypadkach (≤ 1/10 000), szczególnie na początku leczenia, obserwowano związane z leczeniem epoetyną beta objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze, bóle głowy, bóle kończyn, złe samopoczucie i (lub) bóle kości. Objawy te mają zazwyczaj niewielkie lub umiarkowane nasilenie i ustępują po kilku godzinach lub kilku dniach.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny preparatu NeoRecormon jest bardzo szeroki. Nie obserwowano objawów zatrucia nawet, gdy stężenia leku w surowicy były bardzo duże.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości; kod ATC: B03XA

Epoetyna beta ma identyczny skład aminokwasowy i węglowodanowy jak erytropoetyna izolowana z moczu chorych na niedokrwistość.
Erytropoetyna jest glikoproteiną pobudzającą tworzenie się erytrocytów z komórek prekursorowych. Jest czynnikiem pobudzającym mitozę i hormonem odpowiedzialnym za różnicowanie się komórek.

Skuteczność biologiczną epoetyny beta po podaniu dożylnym i podskórnym wykazano w wielu modelach zwierzęcych *in vivo* (na szczurach zdrowych i z mocznicą, myszach z policytemią oraz psach). Po podaniu epoetyny beta zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów, a także zwiększa się wbudowywanie żelaza ^{59}Fe.

In vitro, po inkubacji z epoetyną beta, wykazano zwiększenie wbudowywania ^{3}H-tymidyny do erytroidalnych komórek jądrzastych śledziony (w hodowli komórek śledziony mysiej).
W badaniach na hodowlach komórek szpiku ludzkiego wykazano, że epoetyna beta swoiście pobudza erytropoezę i nie wywiera wpływu na powstawanie krwinek białych. Nie wykazano, aby epoetyna beta działała cytotoksycznie na komórki szpiku kostnego lub na komórki skóry człowieka.

Jednorazowa dawka epoetyny beta nie powodowała zmian w zachowaniu, ani aktywności ruchowej myszy i nie wpływała na czynność układu krążenia i układu oddechowego psów.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu różnych komórek nowotworowych.

Przeżywalność i progresję guzów oceniano w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów; cztery z tych badań były podwójnie zaślepione i kontrolowane placebo, a jedno było badaniem otwartym. Do dwóch badań rekrutowano pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12–14 g/dl. W badaniu otwartym nie zaobserwowano różnic w przeżywalności ogólnej pomiędzy pacjentami leczonymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką i pacjentami z grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych za pomocą placebo współczynniki ryzyka względnego dla przeżywalności ogólnej wynosiły od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost umieralności wśród pacjentów, u których występowała niedokrwistość związaną z chorobą nowotworową i, otrzymujących rekombinowaną erytropoetynę ludzką, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Ogólne

wyniki tych badań dotyczące przeżywalności nie dawały się w sposób zadowalający wyjaśnić różnicami w częstości występowania zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami otrzymującymi rekombinowaną erytropoetynę ludzką i pacjentami z grup kontrolnych.

Metaanaliza oparta na danych jednostkowych, zawierajaca dane ze wszystkich 12 kontrolowanych badań klinicznych z udziałem pacjentów onkologicznych z niedokrwistością leczonych produktem Neorecormon (n=2301) wykazała ogólny czynnik ryzyka określajacego czas przeżycia 1,13 z korzyścią dla grupy kontrolnej (95%, CI 0,87;1,46). W grupie pacjentów z hemoglobiną na poziomie ≤ 10 g/l (n=899), czynnik ryzyka określajacego czas przeżycia wyniósł 0,98 (95%, CI 0,68 do1,40). Relatywnie zwiększone ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych było obserwowane w całym zakresie populacji w badaniach (RR 1,62; 95%, CI 1,13; 2,31).

Przeprowadzono analizę w grupie pacjentów liczącej ponad 13 900 chorych z nowotworem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemio- i radioterapią oraz nieleczonych), uczesniczących w 53 kontrolowanych badaniach z użyciem kilku epoetyn. Metaanaliza dotycząca całkowitego przeżycia pacjentów wykazała, że współczynnik ryzyka wynosi 1,06 na korzyść grupy kontrolnej (95%CI: 1,00; 1,12; 53 badania w grupie 13 933 pacjentów). W grupie pacjentów z nowotworem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka wynosił 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 badań w grupie 10 441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie zwiększone ryzyko względne zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną (patrz punkt 4.4).

Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną bardzo rzadko obserwowano pojawienie się przeciwciał neutralizujących erytropoetynę z lub bez towarzyszącej wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyczne przeprowadzone u zdrowych ochotników oraz pacjentów z mocznicą wykazały, że okres półtrwania podanej dożylnie epoetyny beta wynosi 4 do 12 godzin, zaś jej objętość dystrybucji równa jest 1 do 2 krotnej objętości osocza. Analogiczne wyniki uzyskano w doświadczeniach na szczurach z mocznicą i zdrowych.

Po podskórnym podaniu epoetyny beta pacjentom z mocznicą, przedłużone wchłanianie prowadzi do powstania plateau stężenia w surowicy, a maksymalne stężenie osiągane jest średnio po 12 - 28 godzinach. Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu podskórnym jest dłuższy niż po podaniu dożylnym i wynosi średnio 13 - 28 godzin.

Biodostępność epoetyny beta podanej podskórnie wynosi 23 - 42% w porównaniu do podania dożylnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.
W badaniach działania rakotwórczego homologicznej erytropoetyny u myszy nie zaobserwowano żadnych zjawisk wskazujących na możliwość proliferacji lub rozrostu nowotworowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mocznik,
Sodu chlorek,
Polisorbat 20,

Sodu diwodorofosforan dwuwodny,
Disodu fosforan dwunastowodny,
Wapnia chlorek dwuwodny,
Glicyna,
L-leucyna,
L-izoleucyna,
L-treonina,
L-kwas glutaminowy,
L-fenyloalanina,
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Wobec braku badań dotyczących niezgodności farmaceutycznych, nie powinno się mieszać tego produktu z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres trwałości

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2˚C – 8˚C).

Przechowywać ampułkostrzykawkę w tekturowym opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

W celu ambulatoryjnego podawania leku w można jednorazowo wyjąć preparat z lodówki i przechowywać go w temperaturze pokojowej (do 25°C) nie dłużej niż 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,3 ml roztworu w ampułkostrzykawce (szkło typu I) z kapturkiem ochronnym i końcówką tłoka (teflonizowana guma) oraz z igłą 27G1/2.
Wielkość opakowania 1 lub 6 sztuk.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przed użyciem umyć ręce!

1. Wyjąć z opakowania jedną ampułkostrzykawkę i sprawdzić czy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i bez widocznych cząstek. Zdjąć ochronny kapturek z ampułkostrzykawki.
2. Wyjąć jedną igłę z opakowania, założyć ją na ampułkostrzykawkę i zdjąć nasadkę ochronną z igły.
3. Trzymając ampułkostrzykawkę pionowo, igłą skierowaną ku górze, usunąć powietrze z ampułkostrzykawki i igły, delikatnie przesuwając tłok do góry. Przesuwać tłok, aż w ampułkostrzykawce pozostanie tylko przepisana ilość roztworu.
4. Przetrzeć skórę w miejscu wstrzyknięcia wacikiem z alkoholem. Utworzyć fałd skóry, chwytając ją między kciuk i palec wskazujący. Uchwycić ampułkostrzykawkę w pobliżu igły i wbić igłę w fałd skóry szybkim, energicznym ruchem. Wstrzyknąć roztwór preparatu NeoRecormon. Szybko usunąć igłę i ucisnąć miejsce wstrzyknięcia suchym, jałowym gazikiem.

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/043 - 044

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lipca 1997
Data przedłużenia pozwolenia: 16 lipca 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 10 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułkostrzykawka zawiera w 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań 10 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 83 mikrogramom epoetyny beta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny).
Jeden ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 16 667 j.m. epoetyny beta.

* wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO)

Substancje pomocnicze:
Fenyloalanina (do 0,3 mg w 1 ampułkostrzykawce)
Sód (mniej niż 1 mmol w 1 ampułkostrzykawce)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Bezbarwny, przezroczysty do lekko opalizującego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawowej niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek u dorosłych i dzieci .
- Zapobieganie niedokrwistości wcześniaków u dzieci z masą urodzeniową od 750 g do 1500 g, urodzonych przed 34 tygodniem ciąży.
- Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).
- Zwiększenie liczby autologicznych krwinek czerwonych u osób przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji.
  W tym wskazaniu należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość powikłań zakrzepowo-zatorowych. Leczenie wskazane jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina 10-13 g/dl [6,21-8,07 mmol/l], bez niedoboru żelaza), jeśli nie ma możliwości przechowania wystarczającej ilości krwi własnej, zaś przewidziany planowany zabieg chirurgiczny wymaga przetoczenia znacznej objętości krwi (4 lub więcej jednostek przetoczeniowych u kobiet i 5 lub więcej u mężczyzn).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem NeoRecormon powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w prowadzeniu chorych ze stanami wymienionymi we wskazaniach. Ponieważ opisywano pojedyncze przypadki reakcji rzekomoanafilaktycznych, zaleca się, aby pierwszą dawkę leku podać pod kontrolą lekarza.
NeoRecormon w ampułkostrzykawce jest gotowy do użycia. Można wstrzyknąć wyłącznie tylko roztwór leku, który jest przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny i bez widocznych cząstek.

NeoRecormon w ampułkostrzykawce jest jałowy lecz nie zawiera środków konserwujących. W żadnym przypadku nie wolno używać strzykawki do podania więcej niż jednej dawki leku; produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Leczenie pacjentów dorosłych i dzieci z objawową niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek:
Objawy i następstwa niedokrwistości różnią się w zależności od wieku, płci, ogólnego nasilenia choroby. Z tego powodu niezbędna jest indywidualna ocena lekarska każdego pacjenta i przebiegu jego choroby. NeoRecormon powinien być podawany podskórnie lub dożylnie, tak aby zwiększyć stężenie hemoglobiny nie wiecej niż do 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów nie poddawanych hemodializie lepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć nakłuwania żył obwodowych. Wstrzyknięcie dożylne powinno trwać około 2 minut i można je wykonać np. u pacjentów hemodializowanych przez przetokę tętniczo-żylną pod koniec dializy.

Różnice pomiędzy pacjentami powodują, że w indywdualnych przypadkach mogą być pożądane indywidualne wartości docelowe hemoglobiny, poniżej lub powyżej wartości opisanych. Zróżnicowanie wartości hemoglobiny powinno być osiągane poprzez dobór dawki leku oraz z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości hemoglobiny pomiędzy 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Powinno się unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Wskazówki dotyczące odpowiedniego dobierania dawki leku gdy stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl są przedstawione poniżej.

Powinno się unikać wzrostu stężenia hemoglobiny wiekszego niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w czasie 4 tygodni. Jeśli taki przypadek się zdarzy, powinno się zmienić odpowiednio dawkę leku według poniższego opisu. Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciagu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny zwiększa się i osiaga wartość 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal zwieksza się, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki.

Pacjenci powinni być starannie obserwowani, tak żeby ustalić najmniejszą dawkę produktu Neorecormon, która zapewni prawidłową kontrolę objawów niedokrwistości.

U pacjentów z nadciśnieniem lub chorobami układu sercowo-naczyniowego, naczyń mózgowych lub obwodowych, tygodniowe zwiększenie stężenia hemoglobiny i docelową wartość hemoglobiny należy ustalać indywidualnie, biorąc pod uwagę stan kliniczny.

Leczenie preparatem NeoRecormon składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania wartości hematokrytu
- Podawanie podskórne:
  Dawka początkowa wynosi 20 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Dawkę można zwiększać, co 4 tygodnie o 20 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu, jeśli wzrost stężenia hemoglobiny jest niewystarczający (<0,25 g/dl na tydzień).
  Dawkę tygodniową można podzielić na dawki podawane codziennie.
- Podawanie dożylne:
  Dawka początkowa wynosi 40 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Po 4 tygodniach dawkę można zwiększyć do 80 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu, następnie w razie potrzeby dawkę można zwiększyć o 20 j.m./kg, trzy razy w tygodniu, w odstępach miesięcznych.

Nie wolno podawać dawki większej niż 720 j.m./kg masy ciała na tydzień, zarówno dożylnie jak i podskórnie.

2. Faza podtrzymywania wartości hematokrytu

W celu utrzymania wartości hemoglobiny między 10 a 12 g/dl początkowo dawkę redukuje się do połowy dawki stosowanej wcześniej. Następnie co 1 lub 2 tygodnie ustala się dawkę indywidualnie dla każdego pacjenta (dawka podtrzymująca).

W przypadku podawania podskórnego dawkę tygodniową można podać w jednym wstrzyknięciu raz w tygodniu lub podzielić na 3 do 7 podań w tygodniu. U pacjentów, u których uzyskano stabilną wartość hematokrytu podczas podawania preparatu NeoRecormon jeden raz w tygodniu, możliwe jest podawanie w jednym wstrzyknięciu co dwa tygodnie. W takim przypadku może być konieczne zwiększenie dawki.

Wyniki badań klinicznych u dzieci wskazują, że dawka lecznicza preparatu NeoRecormon jest na ogół tym większa, im młodszy jest pacjent. Mimo to, u dzieci należy stosować zalecany wyżej schemat dawkowania, ponieważ nie można przewidzieć indywidualnej reakcji na lek.

Leczenie preparatem NeoRecormon jest leczeniem długotrwałym. Niemniej jednak można je przerwać, w razie konieczności, w każdej chwili. Dane dotyczące schematu dawkowania jeden raz w tygodniu oparte są na badaniach obejmujących okres 24 tygodni terapii.

Zapobieganie niedokrwistości wcześniaków:
Roztwór leku podaje się podskórnie w dawce 250 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu. Leczenie preparatem NeoRecormon należy rozpocząć tak szybko, jak to możliwe, najlepiej w 3. dniu życia. Korzyści z podania preparatu NeoRecormon u wcześniaków, którym wcześniej przetoczono krew, prawdopodobnie będą mniejsze niż u dzieci, którym krwi nie przetaczano. Leczenie powinno trwać 6 tygodni.

Leczenie objawowej niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej:
Pacjentom z niedokrwistością (to znaczy stężenie hemoglobiny ≤10 g/dl (6,2 mmol/l)) przygotowany roztwór leku podaje się podskórnie. Objawy i następstwa niedokrwistości różnią się w zależności od wieku, płci, ogólnego nasilenia choroby. Z tego powodu niezbędna jest indywidualna ocena lekarska każdego pacjenta i przebiegu jego choroby.

Dawka tygodniowa może być podawana w postaci jednego wstrzyknięcia na tydzień lub w dawkach podzielonych, podawanych 3 do 7 razy w tygodniu.

Zalecana dawka początkowa wynosi 30 000 j.m. na tydzień (co odpowiada około 450 j.m./kg masy ciała na tydzień, w przeliczeniu na przeciętną masę ciała).

Z powodu różnic między pacjentami obserwuje się indywidualnie osiagane stężenia hemoglobiny dla danego pacjenta, poniżej lub powyżej pożądanej wartości. Ta różnorodność uzyskanych stężeń hemoglobiny powinna być korygowana dawką produktu, tak by docelowe stężenie hemoglobiny mieściło się w zakresie 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej znajduje się przewodnik dotyczący korygowania dawek w przypadku przekroczenia wartości stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l)

Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), dotychczasowe dawkowanie należy utrzymać. Jeśli stężenie hemoglobiny nie zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), należy rozważyć podwojenie tygodniowej dawki leku. Jeśli po 8 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny nie zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), uzyskanie odpowiedzi jest mało prawdopodobne i należy przerwać podawanie leku.
Leczenie należy kontynuować do 4 tygodni od zakończenia chemioterapii.

Dawka maksymalna nie powinna przekraczać 60 000 j.m. tygodniowo.

Po osiągnięciu u pacjenta celu terapeutycznego należy zmniejszyć dawkę o 25-50%, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na pożądanym poziomie. Następnie należy rozważyć odpowiednie zmiany dawek leku.

Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) dawkę należy zmniejszyć o około 25% do 50%. Leczenie produktem Neorecormon powinno być okresowo

wstrzymane w przypadku, gdy stężenie hemoglobiny jest większe niż 13 g/dl (8,1 mmol/l). Leczenie powinno być wznowione z zastosowaniem dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki, w momencie obniżenia stężenia hemoglobiny do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l) lub mniejszej.

Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększyło się o więcej niż 2 g/dl (1,3 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę leku o 25 do 50%.

Pacjenci powinni być starannie obserwowani, tak żeby ustalić najmniejszą dawkę produktu Neorecormon, która zapewni prawidłową kontrolę objawów niedokrwistości.

Zastosowanie w celu zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych:
Roztwór preparatu podaje się dożylnie (przez około 2 minuty) lub podskórnie. NeoRecormon stosuje się dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Jeśli wartość hematokrytu pozwala na pobranie krwi (tj. Ht ≥ 33%), NeoRecormon należy podać pod koniec pobierania krwi.
Przez cały czas stosowania preparatu hematokryt nie powinien być większy niż 48%.

Zespół lekarzy prowadzących powinien ustalić dawkę leku indywidualnie u każdego pacjenta, ponieważ zależy ona od wymaganej ilości krwi do autotransfuzji i wewnętrznej rezerwy krwinek czerwonych:

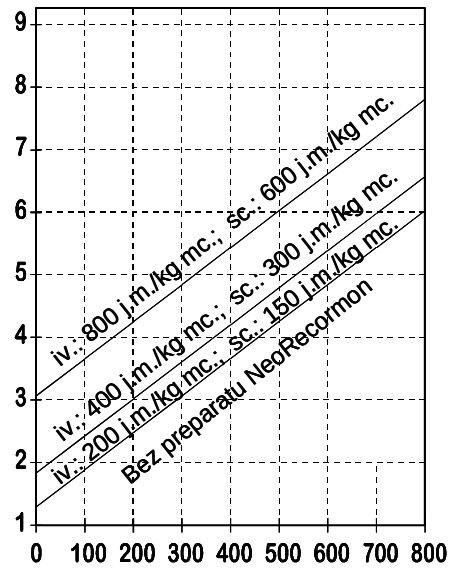
1. Ilość krwi wymagana do autotransfuzji zależy od przewidywanej utraty krwi, sposobu ewentualnego konserwowania krwi oraz od stanu ogólnego pacjenta.
   Krew należy zebrać w ilości pozwalającej na uniknięcie przetaczania pacjentowi krwi homologicznej.
   Wymaganą ilość krwi autologicznej wyraża się w jednostkach; jedna jednostka na nomogramie odpowiada 180 ml krwinek czerwonych.
2. Możliwość pobrania krwi zależy przede wszystkim od objętości krwi pacjenta i początkowej wartości hematokrytu. Na podstawie obu wartości wylicza się wewnętrzną rezerwę krwinek czerwonych, według poniższego wzoru:

   Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych = objętość krwi [ml] x (hematokryt - 33) : 100
   kobiety: objętość krwi [ml] = 41 [ml/kg) x masa ciała [kg] + 1200 [ml]
   mężczyźni: objętość krwi [ml] = 44 [ml/kg] x masa ciała [kg] + 1600 [ml]
   (masa ciała ≥ 45 kg)

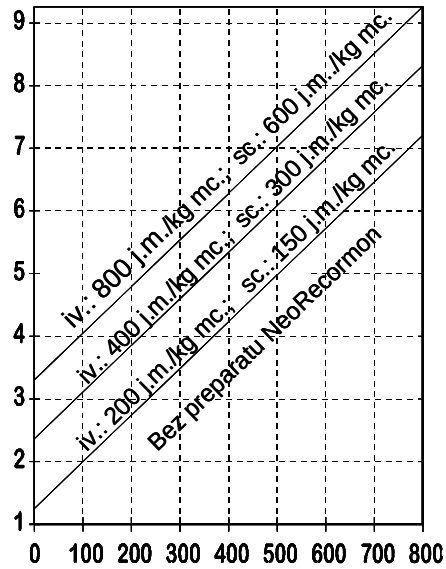
Na podstawie poniższych wykresów w zależności od ilości krwi wymaganej do autotransfuzji i od wewnętrznej rezerwy krwinek czerwonych u pacjenta można określić potrzebę stosowania oraz pojedynczą dawkę preparatu NeoRecormon.

Kobiety
Wymagana ilość krwi do autotransfuzji [jednostki]

Mężczyźni
Wymagana ilość krwi do autotransfuzji [jednostki]



Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych [ml]



Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych [ml]

Wyznaczoną w ten sposób pojedynczą dawkę należy podawać dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Maksymalna dawka podawana dożylnie nie może być większa niż 1600 j.m./kg masy ciała w ciągu tygodnia, a podawana podskórnie 1200 j.m./kg na tydzień.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

Podawanie preparatu NeoRecormon w celu "zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych" jest przeciwwskazane u pacjentów, którzy w miesiącu poprzedzającym leczenie przebyli zawał serca lub udar mózgu, u osób z niestabliną dławicą piersiową oraz u chorych o zwiększonym ryzyku wystąpienia zakrzepicy żył głębokich, np. z chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

NeoRecormon należy stosować ostrożnie w opornej na leczenie niedokrwistości z nadmiarem komórek blastycznych w fazie transformacji, w padaczce, przy podwyższonej liczbie płytek krwi, a także w przewlekłej niewydolności wątroby. Przed podaniem preparatu NeoRecormon należy wykluczyć niedobór kwasu foliowego i witaminy B_{12}, ponieważ niedobory te zmniejszają skuteczność leczenia.

Aby zapewnić skuteczną erytropoezę, u wszystkich pacjentów należy określić stężenie żelaza przed leczeniem i w jego trakcie. Może być niezbędne uzupełnianie żelaza, które należy prowadzić zgodnie z zaleceniami terapeutycznymi.

Poważne przeciążenie glinem z powodu leczenia niewydolności nerek może zmniejszać skuteczność preparatu NeoRecormon.

Wskazania do stosowania preparatu NeoRecormon należy określać indywidualnie u nie poddawanych dializie pacjentów ze stwardnieniem naczyń nerkowych, ponieważ nie można z całą pewnością wykluczyć nasilenia choroby nerek.

Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną, w tym również lekiem NeoRecormon, opisywano przypadki występowania wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej wywołanej obecnością przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie. Wykazano, że przeciwciała te reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami erytropetynowymi i u pacjentów, u których podejrzewana

jest lub potwierdzona obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie nie należy zamieniać leku na NeoRecormon (patrz punkt 4.8).

W razie stwierdzenia paradoksalnego zmniejszenia stężenia hemoglobiny i ciężkiej niedokrwistości z małą liczbą retykulocytów należy natychmiast przerwać leczenie epoetyną oraz oznaczyć miano przeciwciał przeciwko erytropoetynie w surowicy pacjenta. U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, leczonych interferonem, rybawiryną i jednocześnie epoetyną obserwowano przypadki PRCA. Epoetyny nie są zarejestrowane do leczenia niedokrwistości w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* może wystąpić podwyższone ciśnienie tętnicze lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza w przypadkach szybkiego zwiększenia hematokrytu. Jeżeli podwyższonego ciśnienia tętniczego nie można skorygować farmakologicznie, zaleca się tymczasowe odstawienie preparatu NeoRecormon. Zwłaszcza na początku leczenia zaleca się regularne kontrole ciśnienia tętniczego, w tym pomiędzy dializami. Może wystąpić przełom nadciśnieniowy z objawami przypominającymi encefalopatię, wymagający bezzwłocznej pomocy lekarza i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe, przeszywające, bóle głowy o typie migrenowym, które mogą być objawem ostrzegawczym.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* podczas leczenia preparatem NeoRecormon, zwłaszcza podawanego drogą dożylną, może dojść do umiarkowanego (w zakresie normy), zależnego od dawki, zwiększenia liczby płytek krwi. Zwiększenie to przemija w miarę trwania leczenia. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi przez pierwsze 8 tygodni leczenia.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* nie należy utrzymywać wartości stężenia hemoglobiny większych od stężenia zalecanego w rozdziale 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu i ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie podawania czynników stymulujących erytropoezę (ESA) w celu osiągnięcia docelowych stężeń hemoglobiny większych niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).
Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści związanych ze stosowaniem epoetyn, jeśli uzyskano wzrost wzrost stężenia hemoglobiny konieczny do kontrolowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczeń krwi.

U wcześniaków może dochodzić do nieznacznego zwiększenia liczby płytek krwi, zwłaszcza u dzieci przed 12. – 14. dniem życia, dlatego też należy regularnie kontrolować liczbę płytek krwi.

Wpływ na rozrost nowotworu
Epoetyny są czynnikami wzrostu, które przede wszystkim stymulują wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni komórek wielu różnych nowotworów. Tak, jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu, istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost nowotworów. W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych, epoetyny nie wykazywały zwiększenia przeżycia lub zmniejszenia ryzyka rozwoju nowotworu u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą nowotworom..
W kontrolowanych badaniach klinicznych, stosowanie produktu Neorecormon i innych czynników stymulujących erytropoezę (ESA) wykazano:

- skrócenie czasu do rozwoju nowotworu u pacjentów z zaawansowanym nowotworem głowy i szyi, poddanych radioterapii, u których uzyskano docelowo stężenie hemoglobiny wieksze od 14 g/dl (8,7 mmol/l).
- skrócenie całkowitego okresu przeżycia i zwiększenie śmiertelności związanej z progresją choroby w czasie 4 miesięcy u pacjentek rakiem piersi z przerzutami otrzymujących chemioterapię, u których osiągnięto stężenie hemoglobiny 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- zwiększenie ryzyka zgonów przy docelowym steżeniu hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z nowotworami złośliwymi, nie otrzymujących chemioterapii ani radioterapii. Czynniki stymulujące erytropoezę (ESA) nie są wskazane do stosowania w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie wskaźnika ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

Może wystąpić podwyższenie ciśnienia tętniczego, które można leczyć farmakologicznie. Zaleca się w związku z tym systematyczne kontrolowanie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia pacjentów z nowotworami.

U chorych na nowotwory należy kontrolować, w regularnych odstępach czasu, liczbę płytek krwi oraz stężenie hemoglobiny.

U pacjentów przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji możliwe jest zwiększenie liczby płytek krwi, zwykle w granicach normy. W związku z tym zaleca się u tych pacjentów kontrolowanie liczby płytek krwi co najmniej raz w tygodniu. Jeśli liczba płytek przekroczy 150 x 10^9/l lub, jeśli jest większa od wartości prawidłowych, NeoRecormon należy odstawić.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w związku ze zwiększeniem wartości hematokrytu w wyniku leczenia preparatem NeoRecormon, często niezbędne jest zwiększenie dawki heparyny podczas hemodializy. Nieodpowiednia dawka heparyny może prowadzić do niedrożności systemu dializacyjnego.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek narażonych na zakrzep przetoki należy rozważyć wczesną kontrolę przetoki i profilaktykę zakrzepów, np. przez podawanie kwasu acetylosalicylowego.

Podczas stosowania preparatu NeoRecormon należy regularnie kontrolować stężenie potasu i fosforanów w surowicy. Doniesiono o zwiększeniu stężenia potasu u kilku pacjentów z mocznicą, otrzymujących NeoRecormon, jednak przyczyna nie została ustalona. Jeśli podczas leczenia stężenie potasu zwiększy się, należy rozważyć przerwanie podawania preparatu NeoRecormon do czasu uzyskania normalizacji jego stężenia w surowicy.

W przypadku stosowania preparatu NeoRecormon u pacjentów przygotowywanych do autotransfuzji, należy przestrzegać zasad ogólnie przyjętych w krwiodawstwie, w szczególności:
- pobranie krwi dopuszczalne jest tylko u pacjentów, u których hematokryt jest ≥ 33% (stężenie hemoglobiny ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l]);
- pobierając krew od pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg należy zachować szczególne środki ostrożności;
- jednorazowo nie należy pobierać więcej niż około 12% obliczonej objętości krwi pacjenta.

Leczenie preparatem NeoRecormon powinno być stosowane tylko u pacjentów, u których szczególnie ważne jest uniknięcie przetaczania krwi homologicznej; zawsze należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści podczas przetaczania krwi homologicznej.

Zastosowanie leku u zdrowych osób może prowadzić do nadmiernego zwiększenia wartości hematokrytu. Następstwem mogą być zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Jedna ampułkostrzykawka preparatu NeoRecormon zawiera do 0,3 mg fenyloalaniny jako substancji pomocniczej. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z ciężkimi postaciami fenyloketonurii.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej ampułkostrzykawce, co w zasadzie oznacza: wolny od jonów sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Dotychczasowe doświadczenia kliniczne nie wykazały interakcji preparatu NeoRecormon z innymi produktami leczniczymi.
W badaniach na zwierzętach wykazano, że epoetyna beta nie nasila toksycznego działania na szpik takich cytostatycznych produktów leczniczych, jak etopozyd, cisplatyna, cyklofosfamid i fluorouracyl.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania epoetyny beta w czasie ciąży.
Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz 5.3).
Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

NeoRecormon nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Na podstawie wyników badań klinicznych, obejmujących 1725 chorych, szacuje się, że u około 8% pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon wystąpią objawy niepożądane.

- Pacjenci z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek

Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas stosowania preparatu NeoRecormon jest podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilenie się istniejącego wcześniej nadciśnienia, zwłaszcza w przypadku szybkiego narastania wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4). Może dojść do przełomu nadciśnieniowego z objawami podobnymi do encefalopatii (tj. bóle głowy, zaburzenia świadomości, zaburzenia czuciowo-ruchowe takie jak: zaburzenia mowy lub niestabilny chód, aż do drgawek kloniczno-tonicznych); zmiany takie mogą wystąpić także u pojedynczych chorych z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym (patrz punkt 4.4).

Mogą pojawić się zakrzepy przetoki, zwłaszcza u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub z powikłaniami w obrębie przetoki (np. zwężeniem, tętniakiem), patrz punkt 4.4. W większości przypadków obserwuje się zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy z równoczesnym zwiększeniem wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4). Dodatkowo, w pojedynczych przypadkach obserwowano przemijające zwiększenie stężenia potasu i fosforanów w surowicy (patrz punkt 4.4).

W pojedynczych przypadkach zgłaszano występowanie wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA), spowodowanej przez neutralizujące przeciwciała przeciw erytropoetynie, powstające w związku z leczeniem preparatem NeoRecormon. W przypadku rozpoznania tego powikłania konieczne jest odstawienie preparatu NeoRecormon, przy czym nie należy zastępować tego leku innym białkiem erytropoetycznym (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia naczyń	Przełom nadciśnieniowy Nadciśnienie tętnicze	Niezbyt często (>0,1%, <1%) Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zakrzepica przetoki Nadpłytkopwość	Rzadko (>0,01%, <0,1%) Bardzo rzadko (<0,01%)

- Pacjenci z chorobą nowotworową

U pacjentów leczonych epoetyną beta często stwierdza się bóle głowy i nadciśnienie tętnicze, które można leczyć farmakologicznie (>1%, <10%) (patrz punkt 4.4).

U niektórych pacjentów obserwuje się zmniejszenie stężenia żelaza w surowicy (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych wykazano zwiększoną częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami złośliwymi leczonych preparatem NeoRecormon w porównaniu do nieleczonych pacjentów z grupy kontrolnej lub pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon częstość ta wynosi 7 % w porównaniu do 4 % u pacjentów z grupy kontrolnej; nie wiąże się to ze zwiększeniem śmiertelności z powodu powikłań zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia naczyń	Nadciśnienie tętnicze	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Incydent zakrzepowo-zatorowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

- Pacjenci zakwalifikowani do autologicznego przetoczenia krwi

Donoszono, że u pacjentów zakwalifikowanych do autologicznego przetoczenia krwi występuje nieco zwiększona częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych. Jednak nie stwierdzono związku przyczynowo-skutkowego z leczeniem preparatem NeoRecormon.

W badaniach prowadzonych pod kontrolą placebo przemijający niedobór żelaza był częstszy u pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon niż u pacjentów z grup kontrolnych (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

- Wcześniaki

Bardzo często stwierdza się zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy (>10%) (patrz punkt 4.4).

- Wszystkie wskazania

Rzadko (≥ 1/10 000 do ≤ 1 000) mogą wystąpić związane z leczeniem epoetyną beta reakcje skórne, takie jak wysypka, świąd, pokrzywka lub odczyn w miejscu wstrzyknięcia. W bardzo rzadkich przypadkach (≤ 1/10 000) opisywano reakcje rzekomoanafilaktyczne związane z leczeniem epoetyną beta. W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano jednak zwiększenia częstości występowania reakcji nadwrażliwości.
W bardzo rzadkich przypadkach (≤ 1/10 000), szczególnie na początku leczenia, obserwowano związane z leczeniem epoetyną beta objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze, bóle głowy, bóle kończyn, złe samopoczucie i (lub) bóle kości. Objawy te mają zazwyczaj niewielkie lub umiarkowane nasilenie i ustępują po kilku godzinach lub kilku dniach.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny preparatu NeoRecormon jest bardzo szeroki. Nie obserwowano objawów zatrucia nawet, gdy stężenia leku w surowicy były bardzo duże.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości; kod ATC: B03XA

Epoetyna beta ma identyczny skład aminokwasowy i węglowodanowy jak erytropoetyna izolowana z moczu chorych na niedokrwistość.
Erytropoetyna jest glikoproteiną pobudzającą tworzenie się erytrocytów z komórek prekursorowych. Jest czynnikiem pobudzającym mitozę i hormonem odpowiedzialnym za różnicowanie się komórek.

Skuteczność biologiczną epoetyny beta po podaniu dożylnym i podskórnym wykazano w wielu modelach zwierzęcych *in vivo* (na szczurach zdrowych i z mocznicą, myszach z policytemią oraz psach). Po podaniu epoetyny beta zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów, a także zwiększa się wbudowywanie żelaza ^{59}Fe.

In vitro, po inkubacji z epoetyną beta, wykazano zwiększenie wbudowywania ^{3}H-tymidyny do erytroidalnych komórek jądrzastych śledziony (w hodowli komórek śledziony mysiej).
W badaniach na hodowlach komórek szpiku ludzkiego wykazano, że epoetyna beta swoiście pobudza erytropoezę i nie wywiera wpływu na powstawanie krwinek białych. Nie wykazano, aby epoetyna beta działała cytotoksycznie na komórki szpiku kostnego lub na komórki skóry człowieka.

Jednorazowa dawka epoetyny beta nie powodowała zmian w zachowaniu, ani aktywności ruchowej myszy i nie wpływała na czynność układu krążenia i układu oddechowego psów.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu różnych komórek nowotworowych.

Przeżywalność i progresję guzów oceniano w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów; cztery z tych badań były podwójnie zaślepione i kontrolowane placebo, a jedno było badaniem otwartym. Do dwóch badań rekrutowano pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12–14 g/dl. W badaniu otwartym nie zaobserwowano różnic w przeżywalności ogólnej pomiędzy pacjentami leczonymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką i pacjentami z grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych za pomocą placebo współczynniki ryzyka względnego dla przeżywalności ogólnej wynosiły od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost umieralności wśród pacjentów, u których występowała niedokrwistość związaną z chorobą nowotworową i, otrzymujących rekombinowaną erytropoetynę ludzką, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Ogólne

wyniki tych badań dotyczące przeżywalności nie dawały się w sposób zadowalający wyjaśnić różnicami w częstości występowania zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami otrzymującymi rekombinowaną erytropoetynę ludzką i pacjentami z grup kontrolnych.

Metaanaliza oparta na danych jednostkowych, zawierajaca dane ze wszystkich 12 kontrolowanych badań klinicznych z udziałem pacjentów onkologicznych z niedokrwistością leczonych produktem Neorecormon (n=2301) wykazała ogólny czynnik ryzyka określajacego czas przeżycia 1,13 z korzyścią dla grupy kontrolnej (95%, CI 0,87;1,46). W grupie pacjentów z hemoglobiną na poziomie ≤ 10 g/l (n=899), czynnik ryzyka określajacego czas przeżycia wyniósł 0,98 (95%, CI 0,68 do1,40). Relatywnie zwiększone ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych było obserwowane w całym zakresie populacji w badaniach (RR 1,62; 95%, CI 1,13; 2,31).

Przeprowadzono analizę w grupie pacjentów liczącej ponad 13 900 chorych z nowotworem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemio- i radioterapią oraz nieleczonych), uczesniczących w 53 kontrolowanych badaniach z użyciem kilku epoetyn. Metaanaliza dotycząca całkowitego przeżycia pacjentów wykazała, że współczynnik ryzyka wynosi 1,06 na korzyść grupy kontrolnej (95%CI: 1,00; 1,12; 53 badania w grupie 13 933 pacjentów). W grupie pacjentów z nowotworem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka wynosił 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 badań w grupie 10 441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie zwiększone ryzyko względne zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną (patrz punkt 4.4).

Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną bardzo rzadko obserwowano pojawienie się przeciwciał neutralizujących erytropoetynę z lub bez towarzyszącej wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyczne przeprowadzone u zdrowych ochotników oraz pacjentów z mocznicą wykazały, że okres półtrwania podanej dożylnie epoetyny beta wynosi 4 do 12 godzin, zaś jej objętość dystrybucji równa jest 1 do 2 krotnej objętości osocza. Analogiczne wyniki uzyskano w doświadczeniach na szczurach z mocznicą i zdrowych.

Po podskórnym podaniu epoetyny beta pacjentom z mocznicą, przedłużone wchłanianie prowadzi do powstania plateau stężenia w surowicy, a maksymalne stężenie osiągane jest średnio po 12 - 28 godzinach. Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu podskórnym jest dłuższy niż po podaniu dożylnym i wynosi średnio 13 - 28 godzin.

Biodostępność epoetyny beta podanej podskórnie wynosi 23 - 42% w porównaniu do podania dożylnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.
W badaniach działania rakotwórczego homologicznej erytropoetyny u myszy nie zaobserwowano żadnych zjawisk wskazujących na możliwość proliferacji lub rozrostu nowotworowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mocznik,
Sodu chlorek,
Polisorbat 20,

Sodu diwodorofosforan dwuwodny,
Disodu fosforan dwunastowodny,
Wapnia chlorek dwuwodny,
Glicyna,
L-leucyna,
L-izoleucyna,
L-treonina,
L-kwas glutaminowy,
L-fenyloalanina,
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Wobec braku badań dotyczących niezgodności farmaceutycznych, nie powinno się mieszać tego produktu z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres trwałości

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2˚C – 8˚C).

Przechowywać ampułkostrzykawkę w tekturowym opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

W celu ambulatoryjnego podawania leku w można jednorazowo wyjąć preparat z lodówki i przechowywać go w temperaturze pokojowej (do 25°C) nie dłużej niż 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,6 ml roztworu w ampułkostrzykawce (szkło typu I) z kapturkiem ochronnym i końcówką tłoka (teflonizowana guma) oraz z igłą 27G1/2.
Wielkość opakowania 1 lub 6 sztuk.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przed użyciem umyć ręce!

1. Wyjąć z opakowania jedną ampułkostrzykawkę i sprawdzić czy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i bez widocznych cząstek. Zdjąć ochronny kapturek z ampułkostrzykawki.
2. Wyjąć jedną igłę z opakowania, założyć ją na ampułkostrzykawkę i zdjąć nasadkę ochronną z igły.
3. Trzymając ampułkostrzykawkę pionowo, igłą skierowaną ku górze, usunąć powietrze z ampułkostrzykawki i igły, delikatnie przesuwając tłok do góry. Przesuwać tłok, aż w ampułkostrzykawce pozostanie tylko przepisana ilość roztworu.
4. Przetrzeć skórę w miejscu wstrzyknięcia wacikiem z alkoholem. Utworzyć fałd skóry, chwytając ją między kciuk i palec wskazujący. Uchwycić ampułkostrzykawkę w pobliżu igły i wbić igłę w fałd skóry szybkim, energicznym ruchem. Wstrzyknąć roztwór preparatu NeoRecormon. Szybko usunąć igłę i ucisnąć miejsce wstrzyknięcia suchym, jałowym gazikiem.

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/035 - 036

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lipca 1997
Data przedłużenia pozwolenia: 16 lipca 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 20 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułkostrzykawka zawiera w 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań 20 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 16,6 mikrogramom epoetyny beta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny).
Jeden ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 33 333 j.m. epoetyny beta.

* wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO)

Substancje pomocnicze:
Fenyloalanina (do 0,3 mg w 1 ampułkostrzykawce)
Sód (mniej niż 1 mmol w 1 ampułkostrzykawce)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Bezbarwny, przezroczysty do lekko opalizującego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawowej niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek u dorosłych i dzieci .
- Zapobieganie niedokrwistości wcześniaków u dzieci z masą urodzeniową od 750 g do 1500 g, urodzonych przed 34 tygodniem ciąży.
- Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).
- Zwiększenie liczby autologicznych krwinek czerwonych u osób przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji.
  W tym wskazaniu należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość powikłań zakrzepowo-zatorowych. Leczenie wskazane jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina 10-13 g/dl [6,21-8,07 mmol/l], bez niedoboru żelaza), jeśli nie ma możliwości przechowania wystarczającej ilości krwi własnej, zaś przewidziany planowany zabieg chirurgiczny wymaga przetoczenia znacznej objętości krwi (4 lub więcej jednostek przetoczeniowych u kobiet i 5 lub więcej u mężczyzn).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem NeoRecormon powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w prowadzeniu chorych ze stanami wymienionymi we wskazaniach. Ponieważ opisywano pojedyncze przypadki reakcji rzekomoanafilaktycznych, zaleca się, aby pierwszą dawkę leku podać pod kontrolą lekarza.
NeoRecormon w ampułkostrzykawce jest gotowy do użycia. Można wstrzyknąć wyłącznie tylko roztwór leku, który jest przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny i bez widocznych cząstek.

NeoRecormon w ampułkostrzykawce jest jałowy lecz nie zawiera środków konserwujących. W żadnym przypadku nie wolno używać strzykawki do podania więcej niż jednej dawki leku; produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Leczenie pacjentów dorosłych i dzieci z objawową niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek:
Objawy i następstwa niedokrwistości różnią się w zależności od wieku, płci, ogólnego nasilenia choroby. Z tego powodu niezbędna jest indywidualna ocena lekarska każdego pacjenta i przebiegu jego choroby. NeoRecormon powinien być podawany podskórnie lub dożylnie, tak aby zwiększyć stężenie hemoglobiny nie wiecej niż do 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów nie poddawanych hemodializie lepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć nakłuwania żył obwodowych. Wstrzyknięcie dożylne powinno trwać około 2 minut i można je wykonać np. u pacjentów hemodializowanych przez przetokę tętniczo-żylną pod koniec dializy.

Różnice pomiędzy pacjentami powodują, że w indywdualnych przypadkach mogą być pożądane indywidualne wartości docelowe hemoglobiny, poniżej lub powyżej wartości opisanych. Zróżnicowanie wartości hemoglobiny powinno być osiągane poprzez dobór dawki leku oraz z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości hemoglobiny pomiędzy 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Powinno się unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Wskazówki dotyczące odpowiedniego dobierania dawki leku gdy stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl są przedstawione poniżej.

Powinno się unikać wzrostu stężenia hemoglobiny wiekszego niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w czasie 4 tygodni. Jeśli taki przypadek się zdarzy, powinno się zmienić odpowiednio dawkę leku według poniższego opisu. Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciagu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny zwiększa się i osiaga wartość 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal zwieksza się, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki.

Pacjenci powinni być starannie obserwowani, tak żeby ustalić najmniejszą dawkę produktu Neorecormon, która zapewni prawidłową kontrolę objawów niedokrwistości.

U pacjentów z nadciśnieniem lub chorobami układu sercowo-naczyniowego, naczyń mózgowych lub obwodowych, tygodniowe zwiększenie stężenia hemoglobiny i docelową wartość hemoglobiny należy ustalać indywidualnie, biorąc pod uwagę stan kliniczny.

Leczenie preparatem NeoRecormon składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania wartości hematokrytu
- Podawanie podskórne:
  Dawka początkowa wynosi 20 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Dawkę można zwiększać, co 4 tygodnie o 20 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu, jeśli wzrost stężenia hemoglobiny jest niewystarczający (<0,25 g/dl na tydzień).
  Dawkę tygodniową można podzielić na dawki podawane codziennie.
- Podawanie dożylne:
  Dawka początkowa wynosi 40 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Po 4 tygodniach dawkę można zwiększyć do 80 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu, następnie w razie potrzeby dawkę można zwiększyć o 20 j.m./kg, trzy razy w tygodniu, w odstępach miesięcznych.

Nie wolno podawać dawki większej niż 720 j.m./kg masy ciała na tydzień, zarówno dożylnie jak i podskórnie.

2. Faza podtrzymywania wartości hematokrytu
W celu utrzymania wartości hemoglobiny między 10 a 12 g/dl początkowo dawkę redukuje się do połowy dawki stosowanej wcześniej. Następnie co 1 lub 2 tygodnie ustala się dawkę indywidualnie dla każdego pacjenta (dawka podtrzymująca).

W przypadku podawania podskórnego dawka tygodniowa może być podana w jednym wstrzyknięciu raz w tygodniu lub podzielona na trzy do siedmiu podań w tygodniu. U pacjentów, u których uzyskano stabilną wartość hematokrytu podczas podawania preparatu NeoRecormon jeden raz w tygodniu, możliwe jest podawanie w jednym wstrzyknięciu co dwa tygodnie. W takim przypadku może być konieczne zwiększenie dawki.

Wyniki badań klinicznych u dzieci wskazują, że dawka lecznicza preparatu NeoRecormon jest na ogół tym większa, im młodszy jest pacjent. Mimo to, u dzieci należy stosować zalecany wyżej schemat dawkowania, ponieważ nie można przewidzieć indywidualnej reakcji na lek.

Leczenie preparatem NeoRecormon jest leczeniem długotrwałym. Niemniej jednak można je przerwać, w razie konieczności, w każdej chwili. Dane dotyczące schematu dawkowania jeden raz w tygodniu oparte są na badaniach obejmujących okres 24 tygodni terapii.

Zapobieganie niedokrwistości wcześniaków:
Roztwór leku podaje się podskórnie w dawce 250 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu. Leczenie preparatem NeoRecormon należy rozpocząć tak szybko, jak to możliwe, najlepiej w 3. dniu życia. Korzyści z podania preparatu NeoRecormon u wcześniaków, którym wcześniej przetoczono krew, prawdopodobnie będą mniejsze niż u dzieci, którym krwi nie przetaczano. Leczenie powinno trwać 6 tygodni.

Leczenie objawowej niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej:
Pacjentom z niedokrwistością (to znaczy stężenie hemoglobiny ≤10 g/dl (6,2 mmol/l)) przygotowany roztwór leku podaje się podskórnie. Objawy i następstwa niedokrwistości różnią się w zależności od wieku, płci, ogólnego nasilenia choroby. Z tego powodu niezbędna jest indywidualna ocena lekarska każdego pacjenta i przebiegu jego choroby.

Dawka tygodniowa może być podawana w postaci jednego wstrzyknięcia na tydzień lub w dawkach podzielonych, podawanych 3 do 7 razy w tygodniu.

Zalecana dawka początkowa wynosi 30 000 j.m. na tydzień (co odpowiada około 450 j.m./kg masy ciała na tydzień, w przeliczeniu na przeciętną masę ciała).

Z powodu różnic między pacjentami obserwuje się indywidualnie osiagane stężenia hemoglobiny dla danego pacjenta, poniżej lub powyżej pożądanej wartości. Ta różnorodność uzyskanych stężeń hemoglobiny powinna być korygowana dawką produktu, tak by docelowe stężenie hemoglobiny mieściło się w zakresie 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej znajduje się przewodnik dotyczący korygowania dawek w przypadku przekroczenia wartości stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l)

Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), dotychczasowe dawkowanie należy utrzymać. Jeśli stężenie hemoglobiny nie zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), należy rozważyć podwojenie tygodniowej dawki leku. Jeśli po 8 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny nie zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), uzyskanie odpowiedzi jest mało prawdopodobne i należy przerwać podawanie leku.
Leczenie należy kontynuować do 4 tygodni od zakończenia chemioterapii.

Dawka maksymalna nie powinna przekraczać 60 000 j.m. tygodniowo.

Po osiągnięciu u pacjenta celu terapeutycznego należy zmniejszyć dawkę o 25-50%, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na pożądanym poziomie. Następnie należy rozważyć odpowiednie zmiany dawek leku.

Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) dawkę należy zmniejszyć o około 25% do 50%. Leczenie produktem Neorecormon powinno być okresowo wstrzymane w przypadku, gdy stężenie hemoglobiny jest większe niż 13 g/dl (8,1 mmol/l). Leczenie powinno być wznowione z zastosowaniem dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki, w momencie obniżenia stężenia hemoglobiny do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l) lub mniejszej.

Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększyło się o więcej niż 2 g/dl (1,3 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę leku o 25 do 50%.

Pacjenci powinni być starannie obserwowani, tak żeby ustalić najmniejszą dawkę produktu Neorecormon, która zapewni prawidłową kontrolę objawów niedokrwistości.

Zastosowanie w celu zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych:
Roztwór preparatu podaje się dożylnie (przez około 2 minuty) lub podskórnie. NeoRecormon stosuje się dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Jeśli wartość hematokrytu pozwala na pobranie krwi (tj. Ht ≥ 33%), NeoRecormon należy podać pod koniec pobierania krwi.
Przez cały czas stosowania preparatu hematokryt nie powinien być większy niż 48%.

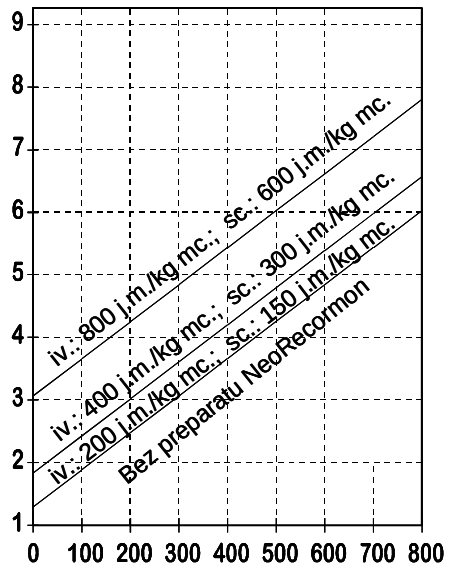
Zespół lekarzy prowadzących powinien ustalić dawkę leku indywidualnie u każdego pacjenta, ponieważ zależy ona od wymaganej ilości krwi do autotransfuzji i wewnętrznej rezerwy krwinek czerwonych:

1. Ilość krwi wymagana do autotransfuzji zależy od przewidywanej utraty krwi, sposobu ewentualnego konserwowania krwi oraz od stanu ogólnego pacjenta.
   Krew należy zebrać w ilości pozwalającej na uniknięcie przetaczania pacjentowi krwi homologicznej.
   Wymaganą ilość krwi autologicznej wyraża się w jednostkach; jedna jednostka na nomogramie odpowiada 180 ml krwinek czerwonych.
2. Możliwość pobrania krwi zależy przede wszystkim od objętości krwi pacjenta i początkowej wartości hematokrytu. Na podstawie obu wartości wylicza się wewnętrzną rezerwę krwinek czerwonych, według poniższego wzoru:

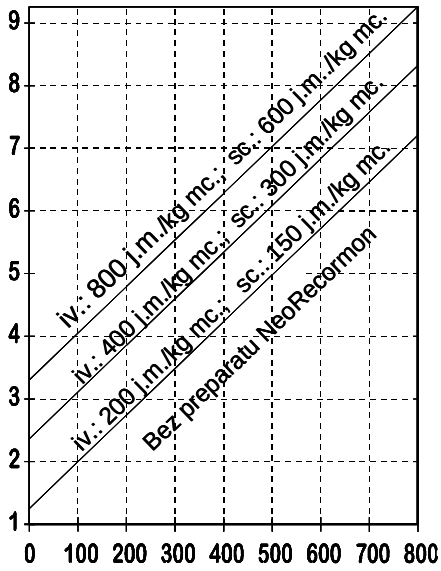
   Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych = objętość krwi [ml] x (hematokryt - 33) : 100
   kobiety: objętość krwi [ml] = 41 [ml/kg) x masa ciała [kg] + 1200 [ml]
   mężczyźni: objętość krwi [ml] = 44 [ml/kg] x masa ciała [kg] + 1600 [ml]
   (masa ciała ≥ 45 kg)

Na podstawie poniższych wykresów w zależności od ilości krwi wymaganej do autotransfuzji i od wewnętrznej rezerwy krwinek czerwonych u pacjenta można określić potrzebę stosowania oraz pojedynczą dawkę preparatu NeoRecormon.

Kobiety Wymagana ilość krwi do autotransfuzji [jednostki]	Mężczyźni Wymagana ilość krwi do autotransfuzji [jednostki]



Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych [ml]



Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych [ml]

Wyznaczoną w ten sposób pojedynczą dawkę należy podawać dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Maksymalna dawka podawana dożylnie nie może być większa niż 1600 j.m./kg masy ciała w ciągu tygodnia, a podawana podskórnie 1200 j.m./kg na tydzień.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

Podawanie preparatu NeoRecormon w celu "zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych" jest przeciwwskazane u pacjentów, którzy w miesiącu poprzedzającym leczenie przebyli zawał serca lub udar mózgu, u osób z niestabliną dławicą piersiową oraz u chorych o zwiększonym ryzyku wystąpienia zakrzepicy żył głębokich, np. z chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

NeoRecormon należy stosować ostrożnie w opornej na leczenie niedokrwistości z nadmiarem komórek blastycznych w fazie transformacji, w padaczce, przy podwyższonej liczbie płytek krwi, a także w przewlekłej niewydolności wątroby. Przed podaniem preparatu NeoRecormon należy wykluczyć niedobór kwasu foliowego i witaminy B_{12}, ponieważ niedobory te zmniejszają skuteczność leczenia.

Aby zapewnić skuteczną erytropoezę, u wszystkich pacjentów należy określić stężenie żelaza przed leczeniem i w jego trakcie. Może być niezbędne uzupełnianie żelaza, które należy prowadzić zgodnie z zaleceniami terapeutycznymi.

Poważne przeciążenie glinem z powodu leczenia niewydolności nerek może zmniejszać skuteczność preparatu NeoRecormon.

Wskazania do stosowania preparatu NeoRecormon należy określać indywidualnie u nie poddawanych dializie pacjentów ze stwardnieniem naczyń nerkowych, ponieważ nie można z całą pewnością wykluczyć nasilenia choroby nerek.

Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną, w tym również lekiem NeoRecormon, opisywano przypadki występowania wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej wywołanej obecnością przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie. Wykazano, że przeciwciała te reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami erytropetynowymi i u pacjentów, u których podejrzewana jest lub potwierdzona obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie nie należy zamieniać leku na NeoRecormon (patrz punkt 4.8).

W razie stwierdzenia paradoksalnego zmniejszenia stężenia hemoglobiny i ciężkiej niedokrwistości z małą liczbą retykulocytów należy natychmiast przerwać leczenie epoetyną oraz oznaczyć miano przeciwciał przeciwko erytropoetynie w surowicy pacjenta. U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, leczonych interferonem, rybawiryną i jednocześnie epoetyną obserwowano przypadki PRCA. Epoetyny nie są zarejestrowane do leczenia niedokrwistości w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* może wystąpić podwyższone ciśnienie tętnicze lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza w przypadkach szybkiego zwiększenia hematokrytu. Jeżeli podwyższonego ciśnienia tętniczego nie można skorygować farmakologicznie, zaleca się tymczasowe odstawienie preparatu NeoRecormon. Zwłaszcza na początku leczenia zaleca się regularne kontrole ciśnienia tętniczego, w tym pomiędzy dializami. Może wystąpić przełom nadciśnieniowy z objawami przypominającymi encefalopatię, wymagający bezzwłocznej pomocy lekarza i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe, przeszywające, bóle głowy o typie migrenowym, które mogą być objawem ostrzegawczym.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* podczas leczenia preparatem NeoRecormon, zwłaszcza podawanego drogą dożylną, może dojść do umiarkowanego (w zakresie normy), zależnego od dawki, zwiększenia liczby płytek krwi. Zwiększenie to przemija w miarę trwania leczenia. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi przez pierwsze 8 tygodni leczenia.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* nie należy utrzymywać wartości stężenia hemoglobiny większych od stężenia zalecanego w rozdziale 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu i ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie podawania czynników stymulujących erytropoezę (ESA) w celu osiągnięcia docelowych stężeń hemoglobiny większych niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).
Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści związanych ze stosowaniem epoetyn, jeśli uzyskano wzrost wzrost stężenia hemoglobiny konieczny do kontrolowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczeń krwi.

U wcześniaków może dochodzić do nieznacznego zwiększenia liczby płytek krwi, zwłaszcza u dzieci przed 12. – 14. dniem życia, dlatego też należy regularnie kontrolować liczbę płytek krwi.

Wpływ na rozrost nowotworu
Epoetyny są czynnikami wzrostu, które przede wszystkim stymulują wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni komórek wielu różnych nowotworów. Tak, jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu, istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost nowotworów. W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych, epoetyny nie wykazywały zwiększenia przeżycia lub zmniejszenia ryzyka rozwoju nowotworu u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą nowotworom..
W kontrolowanych badaniach klinicznych, stosowanie produktu Neorecormon i innych czynników stymulujących erytropoezę (ESA) wykazano:
- skrócenie czasu do rozwoju nowotworu u pacjentów z zaawansowanym nowotworem głowy i szyi, poddanych radioterapii, u których uzyskano docelowo stężenie hemoglobiny wieksze od 14 g/dl (8,7 mmol/l).
- skrócenie całkowitego okresu przeżycia i zwiększenie śmiertelności związanej z progresją choroby w czasie 4 miesięcy u pacjentek rakiem piersi z przerzutami otrzymujących chemioterapię, u których osiągnięto stężenie hemoglobiny 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- zwiększenie ryzyka zgonów przy docelowym steżeniu hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z nowotworami złośliwymi, nie otrzymujących chemioterapii ani radioterapii.

Czynniki stymulujące erytropoezę (ESA) nie są wskazane do stosowania w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie wskaźnika ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

Może wystąpić podwyższenie ciśnienia tętniczego, które można leczyć farmakologicznie. Zaleca się w związku z tym systematyczne kontrolowanie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia pacjentów z nowotworami.

U chorych na nowotwory należy kontrolować, w regularnych odstępach czasu, liczbę płytek krwi oraz stężenie hemoglobiny.

U pacjentów przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji możliwe jest zwiększenie liczby płytek krwi, zwykle w granicach normy. W związku z tym zaleca się u tych pacjentów kontrolowanie liczby płytek krwi co najmniej raz w tygodniu. Jeśli liczba płytek przekroczy 150×10^9/l lub, jeśli jest większa od wartości prawidłowych, NeoRecormon należy odstawić.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w związku ze zwiększeniem wartości hematokrytu w wyniku leczenia preparatem NeoRecormon, często niezbędne jest zwiększenie dawki heparyny podczas hemodializy. Nieodpowiednia dawka heparyny może prowadzić do niedrożności systemu dializacyjnego.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek narażonych na zakrzep przetoki należy rozważyć wczesną kontrolę przetoki i profilaktykę zakrzepów, np. przez podawanie kwasu acetylosalicylowego.

Podczas stosowania preparatu NeoRecormon należy regularnie kontrolować stężenie potasu i fosforanów w surowicy. Doniesiono o zwiększeniu stężenia potasu u kilku pacjentów z mocznicą, otrzymujących NeoRecormon, jednak przyczyna nie została ustalona. Jeśli podczas leczenia stężenie potasu zwiększy się, należy rozważyć przerwanie podawania preparatu NeoRecormon do czasu uzyskania normalizacji jego stężenia w surowicy.

W przypadku stosowania preparatu NeoRecormon u pacjentów przygotowywanych do autotransfuzji, należy przestrzegać zasad ogólnie przyjętych w krwiodawstwie, w szczególności:
- pobranie krwi dopuszczalne jest tylko u pacjentów, u których hematokryt jest ≥ 33% (stężenie hemoglobiny ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l]);
- pobierając krew od pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg należy zachować szczególne środki ostrożności;
- jednorazowo nie należy pobierać więcej niż około 12% obliczonej objętości krwi pacjenta.

Leczenie preparatem NeoRecormon powinno być stosowane tylko u pacjentów, u których szczególnie ważne jest uniknięcie przetaczania krwi homologicznej; zawsze należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści podczas przetaczania krwi homologicznej.

Zastosowanie leku u zdrowych osób może prowadzić do nadmiernego zwiększenia wartości hematokrytu. Następstwem mogą być zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Jedna ampułkostrzykawka preparatu NeoRecormon zawiera do 0,3 mg fenyloalaniny jako substancji pomocniczej. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z ciężkimi postaciami fenyloketonurii.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej ampułkostrzykawce, co w zasadzie oznacza: wolny od jonów sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Dotychczasowe doświadczenia kliniczne nie wykazały interakcji preparatu NeoRecormon z innymi produktami leczniczymi.
W badaniach na zwierzętach wykazano, że epoetyna beta nie nasila toksycznego działania na szpik takich cytostatycznych produktów leczniczych, jak etopozyd, cisplatyna, cyklofosfamid i fluorouracyl.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania epoetyny beta w czasie ciąży.
Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz 5.3).
Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

NeoRecormon nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Na podstawie wyników badań klinicznych, obejmujących 1725 chorych, szacuje się, że u około 8% pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon wystąpią objawy niepożądane.

- Pacjenci z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek

Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas stosowania preparatu NeoRecormon jest podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilenie się istniejącego wcześniej nadciśnienia, zwłaszcza w przypadku szybkiego narastania wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4). Może dojść do przełomu nadciśnieniowego z objawami podobnymi do encefalopatii (tj. bóle głowy, zaburzenia świadomości, zaburzenia czuciowo-ruchowe takie jak: zaburzenia mowy lub niestabilny chód, aż do drgawek kloniczno-tonicznych); zmiany takie mogą wystąpić także u pojedynczych chorych z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym (patrz punkt 4.4).

Mogą pojawić się zakrzepy przetoki, zwłaszcza u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub z powikłaniami w obrębie przetoki (np. zwężeniem, tętniakiem), patrz punkt 4.4. W większości przypadków obserwuje się zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy z równoczesnym zwiększeniem wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4). Dodatkowo, w pojedynczych przypadkach obserwowano przemijające zwiększenie stężenia potasu i fosforanów w surowicy (patrz punkt 4.4).

W pojedynczych przypadkach zgłaszano występowanie wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA), spowodowanej przez neutralizujące przeciwciała przeciw erytropoetynie, powstające w związku z leczeniem preparatem NeoRecormon. W przypadku rozpoznania tego powikłania konieczne jest odstawienie preparatu NeoRecormon, przy czym nie należy zastępować tego leku innym białkiem erytropoetycznym (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia naczyń	Przełom nadciśnieniowy Nadciśnienie tętnicze	Niezbyt często (>0,1%, <1%) Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zakrzepica przetoki Nadpłytkopwość	Rzadko (>0,01%, <0,1%) Bardzo rzadko (<0,01%)

- Pacjenci z chorobą nowotworową

U pacjentów leczonych epoetyną beta często stwierdza się bóle głowy i nadciśnienie tętnicze, które można leczyć farmakologicznie (>1%, <10%) (patrz punkt 4.4).

U niektórych pacjentów obserwuje się zmniejszenie stężenia żelaza w surowicy (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych wykazano zwiększoną częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami złośliwymi leczonych preparatem NeoRecormon w porównaniu do nieleczonych pacjentów z grupy kontrolnej lub pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon częstość ta wynosi 7 % w porównaniu do 4 % u pacjentów z grupy kontrolnej; nie wiąże się to ze zwiększeniem śmiertelności z powodu powikłań zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia naczyń	Nadciśnienie tętnicze	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Incydent zakrzepowo-zatorowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

- Pacjenci zakwalifikowani do autologicznego przetoczenia krwi

Donoszono, że u pacjentów zakwalifikowanych do autologicznego przetoczenia krwi występuje nieco zwiększona częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych. Jednak nie stwierdzono związku przyczynowo-skutkowego z leczeniem preparatem NeoRecormon.

W badaniach prowadzonych pod kontrolą placebo przemijający niedobór żelaza był częstszy u pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon niż u pacjentów z grup kontrolnych (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

- Wcześniaki

Bardzo często stwierdza się zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy (>10%) (patrz punkt 4.4).

- Wszystkie wskazania

Rzadko (≥ 1/10 000 do ≤ 1 000) mogą wystąpić związane z leczeniem epoetyną beta reakcje skórne, takie jak wysypka, świąd, pokrzywka lub odczyn w miejscu wstrzyknięcia. W bardzo rzadkich przypadkach (≤ 1/10 000) opisywano reakcje rzekomoanafilaktyczne związane z leczeniem epoetyną beta. W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano jednak zwiększenia częstości występowania reakcji nadwrażliwości.
W bardzo rzadkich przypadkach (≤ 1/10 000), szczególnie na początku leczenia, obserwowano związane z leczeniem epoetyną beta objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze, bóle głowy, bóle kończyn, złe samopoczucie i (lub) bóle kości. Objawy te mają zazwyczaj niewielkie lub umiarkowane nasilenie i ustępują po kilku godzinach lub kilku dniach.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny preparatu NeoRecormon jest bardzo szeroki. Nie obserwowano objawów zatrucia nawet, gdy stężenia leku w surowicy były bardzo duże.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości; kod ATC: B03XA

Epoetyna beta ma identyczny skład aminokwasowy i węglowodanowy jak erytropoetyna izolowana z moczu chorych na niedokrwistość.
Erytropoetyna jest glikoproteiną pobudzającą tworzenie się erytrocytów z komórek prekursorowych. Jest czynnikiem pobudzającym mitozę i hormonem odpowiedzialnym za różnicowanie się komórek.

Skuteczność biologiczną epoetyny beta po podaniu dożylnym i podskórnym wykazano w wielu modelach zwierzęcych *in vivo* (na szczurach zdrowych i z mocznicą, myszach z policytemią oraz psach). Po podaniu epoetyny beta zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów, a także zwiększa się wbudowywanie żelaza ^{59}Fe.

In vitro, po inkubacji z epoetyną beta, wykazano zwiększenie wbudowywania ^{3}H-tymidyny do erytroidalnych komórek jądrzastych śledziony (w hodowli komórek śledziony mysiej).
W badaniach na hodowlach komórek szpiku ludzkiego wykazano, że epoetyna beta swoiście pobudza erytropoezę i nie wywiera wpływu na powstawanie krwinek białych. Nie wykazano, aby epoetyna beta działała cytotoksycznie na komórki szpiku kostnego lub na komórki skóry człowieka.

Jednorazowa dawka epoetyny beta nie powodowała zmian w zachowaniu, ani aktywności ruchowej myszy i nie wpływała na czynność układu krążenia i układu oddechowego psów.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu różnych komórek nowotworowych.

Przeżywalność i progresję guzów oceniano w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów; cztery z tych badań były podwójnie zaślepione i kontrolowane placebo, a jedno było badaniem otwartym. Do dwóch badań rekrutowano pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12–14 g/dl. W badaniu otwartym nie zaobserwowano różnic w przeżywalności ogólnej pomiędzy pacjentami leczonymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką i pacjentami z grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych za pomocą placebo współczynniki ryzyka względnego dla przeżywalności ogólnej wynosiły od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost umieralności wśród pacjentów, u których występowała niedokrwistość związaną z chorobą nowotworową i, otrzymujących rekombinowaną erytropoetynę ludzką, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Ogólne

wyniki tych badań dotyczące przeżywalności nie dawały się w sposób zadowalający wyjaśnić różnicami w częstości występowania zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami otrzymującymi rekombinowaną erytropoetynę ludzką i pacjentami z grup kontrolnych.

Metaanaliza oparta na danych jednostkowych, zawierajaca dane ze wszystkich 12 kontrolowanych badań klinicznych z udziałem pacjentów onkologicznych z niedokrwistością leczonych produktem Neorecormon (n=2301) wykazała ogólny czynnik ryzyka określajacego czas przeżycia 1,13 z korzyścią dla grupy kontrolnej (95%, CI 0,87;1,46). W grupie pacjentów z hemoglobiną na poziomie ≤ 10 g/l (n=899), czynnik ryzyka określajacego czas przeżycia wyniósł 0,98 (95%, CI 0,68 do1,40). Relatywnie zwiększone ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych było obserwowane w całym zakresie populacji w badaniach (RR 1,62; 95%, CI 1,13; 2,31).

Przeprowadzono analizę w grupie pacjentów liczącej ponad 13 900 chorych z nowotworem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemio- i radioterapią oraz nieleczonych), uczesniczących w 53 kontrolowanych badaniach z użyciem kilku epoetyn. Metaanaliza dotycząca całkowitego przeżycia pacjentów wykazała, że współczynnik ryzyka wynosi 1,06 na korzyść grupy kontrolnej (95%CI: 1,00; 1,12; 53 badania w grupie 13 933 pacjentów). W grupie pacjentów z nowotworem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka wynosił 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 badań w grupie 10 441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie zwiększone ryzyko względne zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną (patrz punkt 4.4).

Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną bardzo rzadko obserwowano pojawienie się przeciwciał neutralizujących erytropoetynę z lub bez towarzyszącej wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyczne przeprowadzone u zdrowych ochotników oraz pacjentów z mocznicą wykazały, że okres półtrwania podanej dożylnie epoetyny beta wynosi 4 do 12 godzin, zaś jej objętość dystrybucji równa jest 1 do 2 krotnej objętości osocza. Analogiczne wyniki uzyskano w doświadczeniach na szczurach z mocznicą i zdrowych.

Po podskórnym podaniu epoetyny beta pacjentom z mocznicą, przedłużone wchłanianie prowadzi do powstania plateau stężenia w surowicy, a maksymalne stężenie osiągane jest średnio po 12 - 28 godzinach. Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu podskórnym jest dłuższy niż po podaniu dożylnym i wynosi średnio 13 - 28 godzin.

Biodostępność epoetyny beta podanej podskórnie wynosi 23 - 42% w porównaniu do podania dożylnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.
W badaniach działania rakotwórczego homologicznej erytropoetyny u myszy nie zaobserwowano żadnych zjawisk wskazujących na możliwość proliferacji lub rozrostu nowotworowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mocznik,
Sodu chlorek,
Polisorbat 20,

Sodu diwodorofosforan dwuwodny,
Disodu fosforan dwunastowodny,
Wapnia chlorek dwuwodny,
Glicyna,
L-leucyna,
L-izoleucyna,
L-treonina,
L-kwas glutaminowy,
L-fenyloalanina,
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Wobec braku badań dotyczących niezgodności farmaceutycznych, nie powinno się mieszać tego produktu z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres trwałości

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2˚C – 8˚C).

Przechowywać ampułkostrzykawkę w tekturowym opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

W celu ambulatoryjnego podawania leku w można jednorazowo wyjąć preparat z lodówki i przechowywać go w temperaturze pokojowej (do 25°C) nie dłużej niż 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,6 ml roztworu w ampułkostrzykawce (szkło typu I) z kapturkiem ochronnym i końcówką tłoka (teflonizowana guma) oraz z igłą 27G1/2.
Wielkość opakowania 1 lub 6 sztuk.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przed użyciem umyć ręce!

1. Wyjąć z opakowania jedną ampułkostrzykawkę i sprawdzić czy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i bez widocznych cząstek. Zdjąć ochronny kapturek z ampułkostrzykawki.
2. Wyjąć jedną igłę z opakowania, założyć ją na ampułkostrzykawkę i zdjąć nasadkę ochronną z igły.
3. Trzymając ampułkostrzykawkę pionowo, igłą skierowaną ku górze, usunąć powietrze z ampułkostrzykawki i igły, delikatnie przesuwając tłok do góry. Przesuwać tłok, aż w ampułkostrzykawce pozostanie tylko przepisana ilość roztworu.
4. Przetrzeć skórę w miejscu wstrzyknięcia wacikiem z alkoholem. Utworzyć fałd skóry, chwytając ją między kciuk i palec wskazujący. Uchwycić ampułkostrzykawkę w pobliżu igły i wbić igłę w fałd skóry szybkim, energicznym ruchem. Wstrzyknąć roztwór preparatu NeoRecormon. Szybko usunąć igłę i ucisnąć miejsce wstrzyknięcia suchym, jałowym gazikiem.

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/037 - 038

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lipca 1997
Data przedłużenia pozwolenia: 16 lipca 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 30 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna ampułkostrzykawka zawiera w 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań 30 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 250 mikrogramom epoetyny beta* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny).
Jeden ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 50 000 j.m. epoetyny beta.

* wytwarzana metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (CHO)

Substancje pomocnicze:
Fenyloalanina (do 0,3 mg w 1 ampułkostrzykawce)
Sód (mniej niż 1 mmol w 1 ampułkostrzykawce)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań.
Bezbarwny, przezroczysty do lekko opalizującego roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

- Leczenie objawowej niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek u dorosłych i dzieci .
- Zapobieganie niedokrwistości wcześniaków u dzieci z masą urodzeniową od 750 g do 1500 g, urodzonych przed 34 tygodniem ciąży.
- Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).
- Zwiększenie liczby autologicznych krwinek czerwonych u osób przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji.
  W tym wskazaniu należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka, uwzględniając możliwość powikłań zakrzepowo-zatorowych. Leczenie wskazane jedynie u pacjentów z umiarkowaną niedokrwistością (hemoglobina 10-13 g/dl [6,21-8,07 mmol/l], bez niedoboru żelaza), jeśli nie ma możliwości przechowania wystarczającej ilości krwi własnej, zaś przewidziany planowany zabieg chirurgiczny wymaga przetoczenia znacznej objętości krwi (4 lub więcej jednostek przetoczeniowych u kobiet i 5 lub więcej u mężczyzn).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie preparatem NeoRecormon powinno być rozpoczynane przez lekarza doświadczonego w prowadzeniu chorych ze stanami wymienionymi we wskazaniach. Ponieważ opisywano pojedyncze przypadki reakcji rzekomoanafilaktycznych, zaleca się, aby pierwszą dawkę leku podać pod kontrolą lekarza.
NeoRecormon w ampułkostrzykawce jest gotowy do użycia. Można wstrzyknąć wyłącznie tylko roztwór leku, który jest przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny i bez widocznych cząstek.

NeoRecormon w ampułkostrzykawce jest jałowy lecz nie zawiera środków konserwujących. W żadnym przypadku nie wolno używać strzykawki do podania więcej niż jednej dawki leku; produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Leczenie pacjentów dorosłych i dzieci z objawową niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek:
Objawy i następstwa niedokrwistości różnią się w zależności od wieku, płci, ogólnego nasilenia choroby. Z tego powodu niezbędna jest indywidualna ocena lekarska każdego pacjenta i przebiegu jego choroby. NeoRecormon powinien być podawany podskórnie lub dożylnie, tak aby zwiększyć stężenie hemoglobiny nie wiecej niż do 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów nie poddawanych hemodializie lepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć nakłuwania żył obwodowych. Wstrzyknięcie dożylne powinno trwać około 2 minut i można je wykonać np. u pacjentów hemodializowanych przez przetokę tętniczo-żylną pod koniec dializy.

Różnice pomiędzy pacjentami powodują, że w indywdualnych przypadkach mogą być pożądane indywidualne wartości docelowe hemoglobiny, poniżej lub powyżej wartości opisanych. Zróżnicowanie wartości hemoglobiny powinno być osiągane poprzez dobór dawki leku oraz z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości hemoglobiny pomiędzy 10 g/dl (6,2 mmol/l) a 12 g/dl (7,5 mmol/l). Powinno się unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l). Wskazówki dotyczące odpowiedniego dobierania dawki leku gdy stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl są przedstawione poniżej.

Powinno się unikać wzrostu stężenia hemoglobiny wiekszego niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w czasie 4 tygodni. Jeśli taki przypadek się zdarzy, powinno się zmienić odpowiednio dawkę leku według poniższego opisu. Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciagu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny zwiększa się i osiaga wartość 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal zwieksza się, leczenie należy przerwać do czasu, aż stężenie hemoglobiny zacznie się zmniejszać. W tym momencie należy wznowić leczenie rozpoczynając od dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki.

Pacjenci powinni być starannie obserwowani, tak żeby ustalić najmniejszą dawkę produktu NeoRecormon, która zapewni prawidłową kontrolę objawów niedokrwistości.

U pacjentów z nadciśnieniem lub chorobami układu sercowo-naczyniowego, naczyń mózgowych lub obwodowych, tygodniowe zwiększenie stężenia hemoglobiny i docelową wartość hemoglobiny należy ustalać indywidualnie, biorąc pod uwagę stan kliniczny.

Leczenie preparatem NeoRecormon składa się z dwóch faz:

1. Faza korygowania wartości hematokrytu
- Podawanie podskórne:
  Dawka początkowa wynosi 20 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Dawkę można zwiększać, co 4 tygodnie o 20 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu, jeśli wzrost stężenia hemoglobiny jest niewystarczający (<0,25 g/dl na tydzień).
  Dawkę tygodniową można podzielić na dawki podawane codziennie.
- Podawanie dożylne:
  Dawka początkowa wynosi 40 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu. Po 4 tygodniach dawkę można zwiększyć do 80 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu, następnie w razie potrzeby dawkę można zwiększyć o 20 j.m./kg, trzy razy w tygodniu, w odstępach miesięcznych.

Nie wolno podawać dawki większej niż 720 j.m./kg masy ciała na tydzień, zarówno dożylnie jak i podskórnie.

2. Faza podtrzymywania wartości hematokrytu
W celu utrzymania wartości hemoglobiny między 10 a 12 g/dl początkowo dawkę redukuje się do połowy dawki stosowanej wcześniej. Następnie co 1 lub 2 tygodnie ustala się dawkę indywidualnie dla każdego pacjenta (dawka podtrzymująca).

W przypadku podawania podskórnego dawka tygodniowa może być podana w jednym wstrzyknięciu raz w tygodniu lub podzielona na trzy do siedmiu podań w tygodniu. U pacjentów, u których uzyskano stabilną wartość hematokrytu podczas podawania preparatu NeoRecormon jeden raz w tygodniu, możliwe jest podawanie w jednym wstrzyknięciu co dwa tygodnie. W takim przypadku może być konieczne zwiększenie dawki.

Wyniki badań klinicznych u dzieci wskazują, że dawka lecznicza preparatu NeoRecormon jest na ogół tym większa, im młodszy jest pacjent. Mimo to, u dzieci należy stosować zalecany wyżej schemat dawkowania, ponieważ nie można przewidzieć indywidualnej reakcji na lek.

Leczenie preparatem NeoRecormon jest leczeniem długotrwałym. Niemniej jednak można je przerwać, w razie konieczności, w każdej chwili. Dane dotyczące schematu dawkowania jeden raz w tygodniu oparte są na badaniach obejmujących okres 24 tygodni terapii.

Zapobieganie niedokrwistości wcześniaków:
Roztwór leku podaje się podskórnie w dawce 250 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu. Leczenie preparatem NeoRecormon należy rozpocząć tak szybko, jak to możliwe, najlepiej w 3. dniu życia. Korzyści z podania preparatu NeoRecormon u wcześniaków, którym wcześniej przetoczono krew, prawdopodobnie będą mniejsze niż u dzieci, którym krwi nie przetaczano. Leczenie powinno trwać 6 tygodni.

Leczenie objawowej niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej:
Pacjentom z niedokrwistością (to znaczy stężenie hemoglobiny ≤10 g/dl (6,2 mmol/l)) przygotowany roztwór leku podaje się podskórnie. Objawy i następstwa niedokrwistości różnią się w zależności od wieku, płci, ogólnego nasilenia choroby. Z tego powodu niezbędna jest indywidualna ocena lekarska każdego pacjenta i przebiegu jego choroby.

Dawka tygodniowa może być podawana w postaci jednego wstrzyknięcia na tydzień lub w dawkach podzielonych, podawanych 3 do 7 razy w tygodniu.

Zalecana dawka początkowa wynosi 30 000 j.m. na tydzień (co odpowiada około 450 j.m./kg masy ciała na tydzień, w przeliczeniu na przeciętną masę ciała).

Z powodu różnic między pacjentami obserwuje się indywidualnie osiagane stężenia hemoglobiny dla danego pacjenta, poniżej lub powyżej pożądanej wartości. Ta różnorodność uzyskanych stężeń hemoglobiny powinna być korygowana dawką produktu, tak by docelowe stężenie hemoglobiny mieściło się w zakresie 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej znajduje się przewodnik dotyczący korygowania dawek w przypadku przekroczenia wartości stężenia hemoglobiny powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l)

Jeśli po 4 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), dotychczasowe dawkowanie należy utrzymać. Jeśli stężenie hemoglobiny nie zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), należy rozważyć podwojenie tygodniowej dawki leku. Jeśli po 8 tygodniach leczenia stężenie hemoglobiny nie zwiększy się o co najmniej 1 g/dl (0,62 mmol/l), uzyskanie odpowiedzi jest mało prawdopodobne i należy przerwać podawanie leku.
Leczenie należy kontynuować do 4 tygodni od zakończenia chemioterapii.

Dawka maksymalna nie powinna przekraczać 60 000 j.m. tygodniowo.

Po osiągnięciu u pacjenta celu terapeutycznego należy zmniejszyć dawkę o 25-50%, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na pożądanym poziomie. Następnie należy rozważyć odpowiednie zmiany dawek leku.

Jeśli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) dawkę należy zmniejszyć o około 25% do 50%. Leczenie produktem Neorecormon powinno być okresowo wstrzymane w przypadku, gdy stężenie hemoglobiny jest większe niż 13 g/dl (8,1 mmol/l). Leczenie powinno być wznowione z zastosowaniem dawki mniejszej o 25% od poprzednio podawanej dawki, w momencie obniżenia stężenia hemoglobiny do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l) lub mniejszej.

Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększyło się o więcej niż 2 g/dl (1,3 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę leku o 25 do 50%.

Pacjenci powinni być starannie obserwowani, tak żeby ustalić najmniejszą dawkę produktu Neorecormon, która zapewni prawidłową kontrolę objawów niedokrwistości.

Zastosowanie w celu zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych:
Roztwór preparatu podaje się dożylnie (przez około 2 minuty) lub podskórnie. NeoRecormon stosuje się dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Jeśli wartość hematokrytu pozwala na pobranie krwi (tj. Ht ≥ 33%), NeoRecormon należy podać pod koniec pobierania krwi.
Przez cały czas stosowania preparatu hematokryt nie powinien być większy niż 48%.

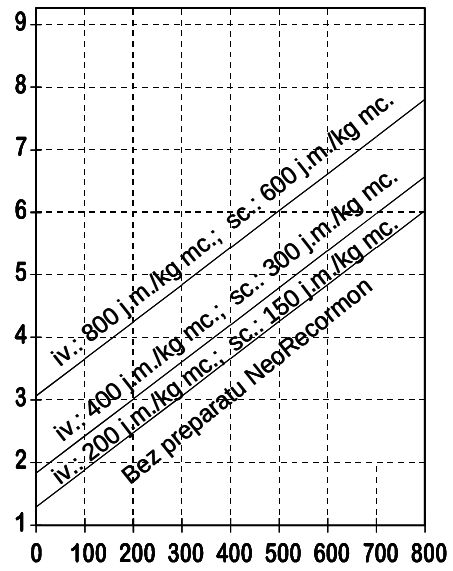
Zespół lekarzy prowadzących powinien ustalić dawkę leku indywidualnie u każdego pacjenta, ponieważ zależy ona od wymaganej ilości krwi do autotransfuzji i wewnętrznej rezerwy krwinek czerwonych:

1. Ilość krwi wymagana do autotransfuzji zależy od przewidywanej utraty krwi, sposobu ewentualnego konserwowania krwi oraz od stanu ogólnego pacjenta.
   Krew należy zebrać w ilości pozwalającej na uniknięcie przetaczania pacjentowi krwi homologicznej.
   Wymaganą ilość krwi autologicznej wyraża się w jednostkach; jedna jednostka na nomogramie odpowiada 180 ml krwinek czerwonych.
2. Możliwość pobrania krwi zależy przede wszystkim od objętości krwi pacjenta i początkowej wartości hematokrytu. Na podstawie obu wartości wylicza się wewnętrzną rezerwę krwinek czerwonych, według poniższego wzoru:

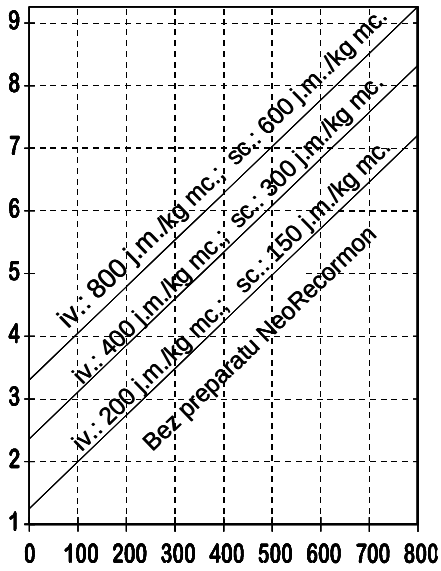
   Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych = objętość krwi [ml] x (hematokryt - 33) : 100
   kobiety: objętość krwi [ml] = 41 [ml/kg) x masa ciała [kg] + 1200 [ml]
   mężczyźni: objętość krwi [ml] = 44 [ml/kg] x masa ciała [kg] + 1600 [ml]
   (masa ciała ≥ 45 kg)

Na podstawie poniższych wykresów w zależności od ilości krwi wymaganej do autotransfuzji i od wewnętrznej rezerwy krwinek czerwonych u pacjenta można określić potrzebę stosowania oraz pojedynczą dawkę preparatu NeoRecormon.

Kobiety Wymagana ilość krwi do autotransfuzji [jednostki]	Mężczyźni Wymagana ilość krwi do autotransfuzji [jednostki]



Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych [ml]



Wewnętrzna rezerwa krwinek czerwonych [ml]

Wyznaczoną w ten sposób pojedynczą dawkę należy podawać dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Maksymalna dawka podawana dożylnie nie może być większa niż 1600 j.m./kg masy ciała w ciągu tygodnia, a podawana podskórnie 1200 j.m./kg na tydzień.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

Podawanie preparatu NeoRecormon w celu "zwiększenia liczby autologicznych krwinek czerwonych" jest przeciwwskazane u pacjentów, którzy w miesiącu poprzedzającym leczenie przebyli zawał serca lub udar mózgu, u osób z niestabliną dławicą piersiową oraz u chorych o zwiększonym ryzyku wystąpienia zakrzepicy żył głębokich, np. z chorobą zakrzepowo-zatorową w wywiadzie.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

NeoRecormon należy stosować ostrożnie w opornej na leczenie niedokrwistości z nadmiarem komórek blastycznych w fazie transformacji, w padaczce, przy podwyższonej liczbie płytek krwi, a także w przewlekłej niewydolności wątroby. Przed podaniem preparatu NeoRecormon należy wykluczyć niedobór kwasu foliowego i witaminy B_{12}, ponieważ niedobory te zmniejszają skuteczność leczenia.

Aby zapewnić skuteczną erytropoezę, u wszystkich pacjentów należy określić stężenie żelaza przed leczeniem i w jego trakcie. Może być niezbędne uzupełnianie żelaza, które należy prowadzić zgodnie z zaleceniami terapeutycznymi.

Poważne przeciążenie glinem z powodu leczenia niewydolności nerek może zmniejszać skuteczność preparatu NeoRecormon.

Wskazania do stosowania preparatu NeoRecormon należy określać indywidualnie u nie poddawanych dializie pacjentów ze stwardnieniem naczyń nerkowych, ponieważ nie można z całą pewnością wykluczyć nasilenia choroby nerek.

Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną, w tym również lekiem NeoRecormon, opisywano przypadki występowania wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej wywołanej obecnością przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie. Wykazano, że przeciwciała te reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami erytropetynowymi i u pacjentów, u których podejrzewana jest lub potwierdzona obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie nie należy zamieniać leku na NeoRecormon (patrz punkt 4.8).

W razie stwierdzenia paradoksalnego zmniejszenia stężenia hemoglobiny i ciężkiej niedokrwistości z małą liczbą retykulocytów należy natychmiast przerwać leczenie epoetyną oraz oznaczyć miano przeciwciał przeciwko erytropoetynie w surowicy pacjenta. U pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C, leczonych interferonem, rybawiryną i jednocześnie epoetyną obserwowano przypadki PRCA. Epoetyny nie są zarejestrowane do leczenia niedokrwistości w przebiegu wirusowego zapalenia wątroby typu C.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* może wystąpić podwyższone ciśnienie tętnicze lub nasilenie istniejącego nadciśnienia tętniczego, zwłaszcza w przypadkach szybkiego zwiększenia hematokrytu. Jeżeli podwyższonego ciśnienia tętniczego nie można skorygować farmakologicznie, zaleca się tymczasowe odstawienie preparatu NeoRecormon. Zwłaszcza na początku leczenia zaleca się regularne kontrole ciśnienia tętniczego, w tym pomiędzy dializami. Może wystąpić przełom nadciśnieniowy z objawami przypominającymi encefalopatię, wymagający bezzwłocznej pomocy lekarza i intensywnej opieki medycznej. Należy zwrócić szczególną uwagę na nagłe, przeszywające, bóle głowy o typie migrenowym, które mogą być objawem ostrzegawczym.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* podczas leczenia preparatem NeoRecormon, zwłaszcza podawanego drogą dożylną, może dojść do umiarkowanego (w zakresie normy), zależnego od dawki, zwiększenia liczby płytek krwi. Zwiększenie to przemija w miarę trwania leczenia. Zaleca się regularne kontrolowanie liczby płytek krwi przez pierwsze 8 tygodni leczenia.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek* nie należy utrzymywać wartości stężenia hemoglobiny większych od stężenia zalecanego w rozdziale 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększone ryzyko zgonu i ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych w czasie podawania czynników stymulujących erytropoezę (ESA) w celu osiągnięcia docelowych stężeń hemoglobiny większych niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).
Kontrolowane badania kliniczne nie wykazały istotnych korzyści związanych ze stosowaniem epoetyn, jeśli uzyskano wzrost wzrost stężenia hemoglobiny konieczny do kontrolowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczeń krwi.

U wcześniaków może dochodzić do nieznacznego zwiększenia liczby płytek krwi, zwłaszcza u dzieci przed 12. – 14. dniem życia, dlatego też należy regularnie kontrolować liczbę płytek krwi.

Wpływ na rozrost nowotworu
Epoetyny są czynnikami wzrostu, które przede wszystkim stymulują wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni komórek wielu różnych nowotworów. Tak, jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu, istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost nowotworów. W kilku kontrolowanych badaniach klinicznych, epoetyny nie wykazywały zwiększenia przeżycia lub zmniejszenia ryzyka rozwoju nowotworu u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą nowotworom..
W kontrolowanych badaniach klinicznych, stosowanie produktu Neorecormon i innych czynników stymulujących erytropoezę (ESA) wykazano:
- skrócenie czasu do rozwoju nowotworu u pacjentów z zaawansowanym nowotworem głowy i szyi, poddanych radioterapii, u których uzyskano docelowo stężenie hemoglobiny wieksze od 14 g/dl (8,7 mmol/l).
- skrócenie całkowitego okresu przeżycia i zwiększenie śmiertelności związanej z progresją choroby w czasie 4 miesięcy u pacjentek rakiem piersi z przerzutami otrzymujących chemioterapię, u których osiągnięto stężenie hemoglobiny 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- zwiększenie ryzyka zgonów przy docelowym steżeniu hemoglobiny 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z nowotworami złośliwymi, nie otrzymujących chemioterapii ani radioterapii.

Czynniki stymulujące erytropoezę (ESA) nie są wskazane do stosowania w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie wskaźnika ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

Może wystąpić podwyższenie ciśnienia tętniczego, które można leczyć farmakologicznie. Zaleca się w związku z tym systematyczne kontrolowanie ciśnienia tętniczego, zwłaszcza w początkowej fazie leczenia pacjentów z nowotworami.

U chorych na nowotwory należy kontrolować, w regularnych odstępach czasu, liczbę płytek krwi oraz stężenie hemoglobiny.

U pacjentów przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem autotransfuzji możliwe jest zwiększenie liczby płytek krwi, zwykle w granicach normy. W związku z tym zaleca się u tych pacjentów kontrolowanie liczby płytek krwi co najmniej raz w tygodniu. Jeśli liczba płytek przekroczy 150×10^9/l lub, jeśli jest większa od wartości prawidłowych, NeoRecormon należy odstawić.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, w związku ze zwiększeniem wartości hematokrytu w wyniku leczenia preparatem NeoRecormon, często niezbędne jest zwiększenie dawki heparyny podczas hemodializy. Nieodpowiednia dawka heparyny może prowadzić do niedrożności systemu dializacyjnego.

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek narażonych na zakrzep przetoki należy rozważyć wczesną kontrolę przetoki i profilaktykę zakrzepów, np. przez podawanie kwasu acetylosalicylowego.

Podczas stosowania preparatu NeoRecormon należy regularnie kontrolować stężenie potasu i fosforanów w surowicy. Doniesiono o zwiększeniu stężenia potasu u kilku pacjentów z mocznicą, otrzymujących NeoRecormon, jednak przyczyna nie została ustalona. Jeśli podczas leczenia stężenie potasu zwiększy się, należy rozważyć przerwanie podawania preparatu NeoRecormon do czasu uzyskania normalizacji jego stężenia w surowicy.

W przypadku stosowania preparatu NeoRecormon u pacjentów przygotowywanych do autotransfuzji, należy przestrzegać zasad ogólnie przyjętych w krwiodawstwie, w szczególności:
- pobranie krwi dopuszczalne jest tylko u pacjentów, u których hematokryt jest ≥ 33% (stężenie hemoglobiny ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/l]);
- pobierając krew od pacjentów o masie ciała poniżej 50 kg należy zachować szczególne środki ostrożności;
- jednorazowo nie należy pobierać więcej niż około 12% obliczonej objętości krwi pacjenta.

Leczenie preparatem NeoRecormon powinno być stosowane tylko u pacjentów, u których szczególnie ważne jest uniknięcie przetaczania krwi homologicznej; zawsze należy rozważyć stosunek ryzyka do korzyści podczas przetaczania krwi homologicznej.

Zastosowanie leku u zdrowych osób może prowadzić do nadmiernego zwiększenia wartości hematokrytu. Następstwem mogą być zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Jedna ampułkostrzykawka preparatu NeoRecormon zawiera do 0,3 mg fenyloalaniny jako substancji pomocniczej. Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z ciężkimi postaciami fenyloketonurii.

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w każdej ampułkostrzykawce, co w zasadzie oznacza: wolny od jonów sodu.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Dotychczasowe doświadczenia kliniczne nie wykazały interakcji preparatu NeoRecormon z innymi produktami leczniczymi.
W badaniach na zwierzętach wykazano, że epoetyna beta nie nasila toksycznego działania na szpik takich cytostatycznych produktów leczniczych, jak etopozyd, cisplatyna, cyklofosfamid i fluorouracyl.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania epoetyny beta w czasie ciąży.
Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz 5.3).
Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu

NeoRecormon nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Na podstawie wyników badań klinicznych, obejmujących 1725 chorych, szacuje się, że u około 8% pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon wystąpią objawy niepożądane.

- Pacjenci z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek

Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas stosowania preparatu NeoRecormon jest podwyższenie ciśnienia tętniczego krwi lub nasilenie się istniejącego wcześniej nadciśnienia, zwłaszcza w przypadku szybkiego narastania wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4). Może dojść do przełomu nadciśnieniowego z objawami podobnymi do encefalopatii (tj. bóle głowy, zaburzenia świadomości, zaburzenia czuciowo-ruchowe takie jak: zaburzenia mowy lub niestabilny chód, aż do drgawek kloniczno-tonicznych); zmiany takie mogą wystąpić także u pojedynczych chorych z prawidłowym lub niskim ciśnieniem tętniczym (patrz punkt 4.4).

Mogą pojawić się zakrzepy przetoki, zwłaszcza u pacjentów ze skłonnością do niedociśnienia tętniczego lub z powikłaniami w obrębie przetoki (np. zwężeniem, tętniakiem), patrz punkt 4.4. W większości przypadków obserwuje się zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy z równoczesnym zwiększeniem wartości hematokrytu (patrz punkt 4.4). Dodatkowo, w pojedynczych przypadkach obserwowano przemijające zwiększenie stężenia potasu i fosforanów w surowicy (patrz punkt 4.4).

W pojedynczych przypadkach zgłaszano występowanie wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA), spowodowanej przez neutralizujące przeciwciała przeciw erytropoetynie, powstające w związku z leczeniem preparatem NeoRecormon. W przypadku rozpoznania tego powikłania konieczne jest odstawienie preparatu NeoRecormon, przy czym nie należy zastępować tego leku innym białkiem erytropoetycznym (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia naczyń	Przełom nadciśnieniowy Nadciśnienie tętnicze	Niezbyt często (>0,1%, <1%) Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zakrzepica przetoki Nadpłytkopwość	Rzadko (>0,01%, <0,1%) Bardzo rzadko (<0,01%)

- Pacjenci z chorobą nowotworową

U pacjentów leczonych epoetyną beta często stwierdza się bóle głowy i nadciśnienie tętnicze, które można leczyć farmakologicznie (>1%, <10%) (patrz punkt 4.4).

U niektórych pacjentów obserwuje się zmniejszenie stężenia żelaza w surowicy (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych wykazano zwiększoną częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami złośliwymi leczonych preparatem NeoRecormon w porównaniu do nieleczonych pacjentów z grupy kontrolnej lub pacjentów otrzymujących placebo. U pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon częstość ta wynosi 7 % w porównaniu do 4 % u pacjentów z grupy kontrolnej; nie wiąże się to ze zwiększeniem śmiertelności z powodu powikłań zakrzepowo-zatorowych w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej.

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia naczyń	Nadciśnienie tętnicze	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Incydent zakrzepowo-zatorowy	Często (>1%, <10%)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

- Pacjenci zakwalifikowani do autologicznego przetoczenia krwi

Donoszono, że u pacjentów zakwalifikowanych do autologicznego przetoczenia krwi występuje nieco zwiększona częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych. Jednak nie stwierdzono związku przyczynowo-skutkowego z leczeniem preparatem NeoRecormon.

W badaniach prowadzonych pod kontrolą placebo przemijający niedobór żelaza był częstszy u pacjentów leczonych preparatem NeoRecormon niż u pacjentów z grup kontrolnych (patrz punkt 4.4).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania w badaniach klinicznych działań niepożądanych uznanych za związane z leczeniem preparatem NeoRecoromon. W każdej grupie określonej według częstości występowania, działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Klasyfikacja układowo-narządowa	Działanie niepożądane leku	Częstość występowania
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często (>1%, <10%)

- Wcześniaki

Bardzo często stwierdza się zmniejszenie stężenia ferrytyny w surowicy (>10%) (patrz punkt 4.4).

- Wszystkie wskazania

Rzadko (≥ 1/10 000 do ≤ 1 000) mogą wystąpić związane z leczeniem epoetyną beta reakcje skórne, takie jak wysypka, świąd, pokrzywka lub odczyn w miejscu wstrzyknięcia. W bardzo rzadkich przypadkach (≤ 1/10 000) opisywano reakcje rzekomoanafilaktyczne związane z leczeniem epoetyną beta. W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano jednak zwiększenia częstości występowania reakcji nadwrażliwości.
W bardzo rzadkich przypadkach (≤ 1/10 000), szczególnie na początku leczenia, obserwowano związane z leczeniem epoetyną beta objawy grypopodobne, takie jak gorączka, dreszcze, bóle głowy, bóle kończyn, złe samopoczucie i (lub) bóle kości. Objawy te mają zazwyczaj niewielkie lub umiarkowane nasilenie i ustępują po kilku godzinach lub kilku dniach.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny preparatu NeoRecormon jest bardzo szeroki. Nie obserwowano objawów zatrucia nawet, gdy stężenia leku w surowicy były bardzo duże.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w niedokrwistości; kod ATC: B03XA

Epoetyna beta ma identyczny skład aminokwasowy i węglowodanowy jak erytropoetyna izolowana z moczu chorych na niedokrwistość.
Erytropoetyna jest glikoproteiną pobudzającą tworzenie się erytrocytów z komórek prekursorowych. Jest czynnikiem pobudzającym mitozę i hormonem odpowiedzialnym za różnicowanie się komórek.

Skuteczność biologiczną epoetyny beta po podaniu dożylnym i podskórnym wykazano w wielu modelach zwierzęcych *in vivo* (na szczurach zdrowych i z mocznicą, myszach z policytemią oraz psach). Po podaniu epoetyny beta zwiększa się liczba erytrocytów, stężenie hemoglobiny i liczba retikulocytów, a także zwiększa się wbudowywanie żelaza ^{59}Fe.

In vitro, po inkubacji z epoetyną beta, wykazano zwiększenie wbudowywania ^{3}H-tymidyny do erytroidalnych komórek jądrzastych śledziony (w hodowli komórek śledziony mysiej).
W badaniach na hodowlach komórek szpiku ludzkiego wykazano, że epoetyna beta swoiście pobudza erytropoezę i nie wywiera wpływu na powstawanie krwinek białych. Nie wykazano, aby epoetyna beta działała cytotoksycznie na komórki szpiku kostnego lub na komórki skóry człowieka.

Jednorazowa dawka epoetyny beta nie powodowała zmian w zachowaniu, ani aktywności ruchowej myszy i nie wpływała na czynność układu krążenia i układu oddechowego psów.

Erytropoetyna jest czynnikiem wzrostu, który przede wszystkim stymuluje wytwarzanie krwinek czerwonych. Receptory erytropoetyny mogą występować na powierzchni wielu różnych komórek nowotworowych.

Przeżywalność i progresję guzów oceniano w pięciu dużych kontrolowanych badaniach z udziałem łącznie 2833 pacjentów; cztery z tych badań były podwójnie zaślepione i kontrolowane placebo, a jedno było badaniem otwartym. Do dwóch badań rekrutowano pacjentów, którzy byli leczeni chemioterapią. Docelowe stężenie hemoglobiny w dwóch badaniach wynosiło > 13 g/dl, a w pozostałych trzech badaniach wynosiło 12–14 g/dl. W badaniu otwartym nie zaobserwowano różnic w przeżywalności ogólnej pomiędzy pacjentami leczonymi rekombinowaną erytropoetyną ludzką i pacjentami z grupy kontrolnej. W czterech badaniach kontrolowanych za pomocą placebo współczynniki ryzyka względnego dla przeżywalności ogólnej wynosiły od 1,25 do 2,47 na korzyść grup kontrolnych. Badania te wykazały niewyjaśniony, statystycznie istotny wzrost umieralności wśród pacjentów, u których występowała niedokrwistość związaną z chorobą nowotworową i, otrzymujących rekombinowaną erytropoetynę ludzką, w porównaniu z grupami kontrolnymi. Ogólne

wyniki tych badań dotyczące przeżywalności nie dawały się w sposób zadowalający wyjaśnić różnicami w częstości występowania zakrzepicy i związanych z nią powikłań pomiędzy pacjentami otrzymującymi rekombinowaną erytropoetynę ludzką i pacjentami z grup kontrolnych.

Metaanaliza oparta na danych jednostkowych, zawierajaca dane ze wszystkich 12 kontrolowanych badań klinicznych z udziałem pacjentów onkologicznych z niedokrwistością leczonych produktem Neorecormon (n=2301) wykazała ogólny czynnik ryzyka określajacego czas przeżycia 1,13 z korzyścią dla grupy kontrolnej (95%, CI 0,87;1,46). W grupie pacjentów z hemoglobiną na poziomie ≤ 10 g/l (n=899), czynnik ryzyka określajacego czas przeżycia wyniósł 0,98 (95%, CI 0,68 do1,40). Relatywnie zwiększone ryzyko wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych było obserwowane w całym zakresie populacji w badaniach (RR 1,62; 95%, CI 1,13; 2,31).

Przeprowadzono analizę w grupie pacjentów liczącej ponad 13 900 chorych z nowotworem (leczonych chemioterapią, radioterapią, chemio- i radioterapią oraz nieleczonych), uczesniczących w 53 kontrolowanych badaniach z użyciem kilku epoetyn. Metaanaliza dotycząca całkowitego przeżycia pacjentów wykazała, że współczynnik ryzyka wynosi 1,06 na korzyść grupy kontrolnej (95%CI: 1,00; 1,12; 53 badania w grupie 13 933 pacjentów). W grupie pacjentów z nowotworem leczonych chemioterapią współczynnik ryzyka wynosił 1,04 (95% CI: 0,97; 1,11; 38 badań w grupie 10 441 pacjentów). Metaanalizy wykazały również konsekwentnie istotnie zwiększone ryzyko względne zdarzeń zakrzepowo-zatorowych u pacjentów z nowotworami leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną (patrz punkt 4.4).

Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną bardzo rzadko obserwowano pojawienie się przeciwciał neutralizujących erytropoetynę z lub bez towarzyszącej wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (PRCA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Badania farmakokinetyczne przeprowadzone u zdrowych ochotników oraz pacjentów z mocznicą wykazały, że okres półtrwania podanej dożylnie epoetyny beta wynosi 4 do 12 godzin, zaś jej objętość dystrybucji równa jest 1 do 2 krotnej objętości osocza. Analogiczne wyniki uzyskano w doświadczeniach na szczurach z mocznicą i zdrowych.

Po podskórnym podaniu epoetyny beta pacjentom z mocznicą, przedłużone wchłanianie prowadzi do powstania plateau stężenia w surowicy, a maksymalne stężenie osiągane jest średnio po 12 - 28 godzinach. Okres półtrwania w fazie eliminacji po podaniu podskórnym jest dłuższy niż po podaniu dożylnym i wynosi średnio 13 - 28 godzin.

Biodostępność epoetyny beta podanej podskórnie wynosi 23 - 42% w porównaniu do podania dożylnego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.
W badaniach działania rakotwórczego homologicznej erytropoetyny u myszy nie zaobserwowano żadnych zjawisk wskazujących na możliwość proliferacji lub rozrostu nowotworowego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Mocznik,
Sodu chlorek,
Polisorbat 20,

Sodu diwodorofosforan dwuwodny,
Disodu fosforan dwunastowodny,
Wapnia chlorek dwuwodny,
Glicyna,
L-leucyna,
L-izoleucyna,
L-treonina,
L-kwas glutaminowy,
L-fenyloalanina,
Woda do wstrzykiwań.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Wobec braku badań dotyczących niezgodności farmaceutycznych, nie powinno się mieszać tego produktu z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres trwałości

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2˚C – 8˚C).

Przechowywać ampułkostrzykawkę w tekturowym opakowaniu zewnętrznym, w celu ochrony przed światłem.

W celu ambulatoryjnego podawania leku w można jednorazowo wyjąć preparat z lodówki i przechowywać go w temperaturze pokojowej (do 25°C) nie dłużej niż 3 dni.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,6 ml roztworu w ampułkostrzykawce (szkło typu I) z kapturkiem ochronnym i końcówką tłoka (teflonizowana guma) oraz z igłą 27G1/2.
Wielkość opakowania 1 lub 4 sztuki.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Przed użyciem umyć ręce!

1. Wyjąć z opakowania jedną ampułkostrzykawkę i sprawdzić czy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i bez widocznych cząstek. Zdjąć ochronny kapturek z ampułkostrzykawki.
2. Wyjąć jedną igłę z opakowania, założyć ją na ampułkostrzykawkę i zdjąć nasadkę ochronną z igły.
3. Trzymając ampułkostrzykawkę pionowo, igłą skierowaną ku górze, usunąć powietrze z ampułkostrzykawki i igły, delikatnie przesuwając tłok do góry. Przesuwać tłok, aż w ampułkostrzykawce pozostanie tylko przepisana ilość roztworu.
4. Przetrzeć skórę w miejscu wstrzyknięcia wacikiem z alkoholem. Utworzyć fałd skóry, chwytając ją między kciuk i palec wskazujący. Uchwycić ampułkostrzykawkę w pobliżu igły i wbić igłę w fałd skóry szybkim, energicznym ruchem. Wstrzyknąć roztwór preparatu NeoRecormon. Szybko usunąć igłę i ucisnąć miejsce wstrzyknięcia suchym, jałowym gazikiem.

Produkt przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/045 - 046

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 16 lipca 1997
Data przedłużenia pozwolenia: 16 lipca 2007

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

ANEKS II

A. WYTWÓRCA (Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

A. WYTWÓRCA(Y) BIOLOGICZNEJ(YCH) SUBSTANCJI CZYNNEJ(YCH) ORAZ WYTWÓRCA(Y) ODPOWIEDZIALNY(I) ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) biologicznej(ych) substancji czynnej(ych)

Roche Diagnostics GmbH
Nonnenwald 2
D-82377 Penzberg
Niemcy

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Strasse 116
D-68305 Mannheim
Niemcy

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

- **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

- **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy

- **INNE WARUNKI**

System nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych
Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, opisany w wersji 4.1 przedstawionej w Module 1.8.1 wniosku o dopuszczenie do obrotu, jest zorganizowany i będzie prawidłowo funkcjonował przed i po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem
Podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem stosowania produktów leczniczych, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 2.0 Planu Zarządzania Ryzykiem (RMP, ang. *Risk Management Plan*), przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

Zgodnie z Wytycznymi CHMP, dotyczącymi Systemów Zarządzania Ryzykiem dla produktów leczniczych stosowanych u ludzi, każdy uaktualniony RMP należy złożyć jednocześnie z kolejnym okresowym raportem o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*).

Ponadto, uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- jeśli uzyskane nowe informacje, które istotnie wpływają na aktualną specyfikację dotyczącą bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa lub działania służące ograniczeniu ryzyka;
- w ciagu 60 dni od uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka;
- na żądanie EMEA.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon wielodawkowy 50 000 j.m. liofilizat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (5000 j.m./ml)
Epoetyna beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka zawiera 50 000 j.m. epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

1 fiolka zawiera: Mocznik, sodu chlorek, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan, disodu fosforan, wapnia chlorek, glicynę, L-leucynę, L-izoleucynę, L-treoninę, L-kwas glutaminowy, L-fenyloalaninę.
1 ampułka z rozpuszczalnikiem zawiera wodę do wstrzykiwań oraz alkohol benzylowy i chlorek benzalkoniowy.
Produkt zawiera fenyloalaninę, sód, alkohol benzylowy w rozpuszczalniku, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Liofilizat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka z liofilizatem (5 000 j.m.) do przygotowywania roztworu do wstrzykiwań, 1 ampułka z zakonserwowanym rozpuszczalnikiem (10 ml), 1 przyrząd do przygotowania roztworu, 1 strzykawka jednorazowego użytku (10 ml), 1 igła 21G2

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylne po sporządzeniu roztworu według instrukcji. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności
Przygotowany roztwór przechowywany w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce) ma okres trwałości 1 miesiąc

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/019

13. NUMER SERII

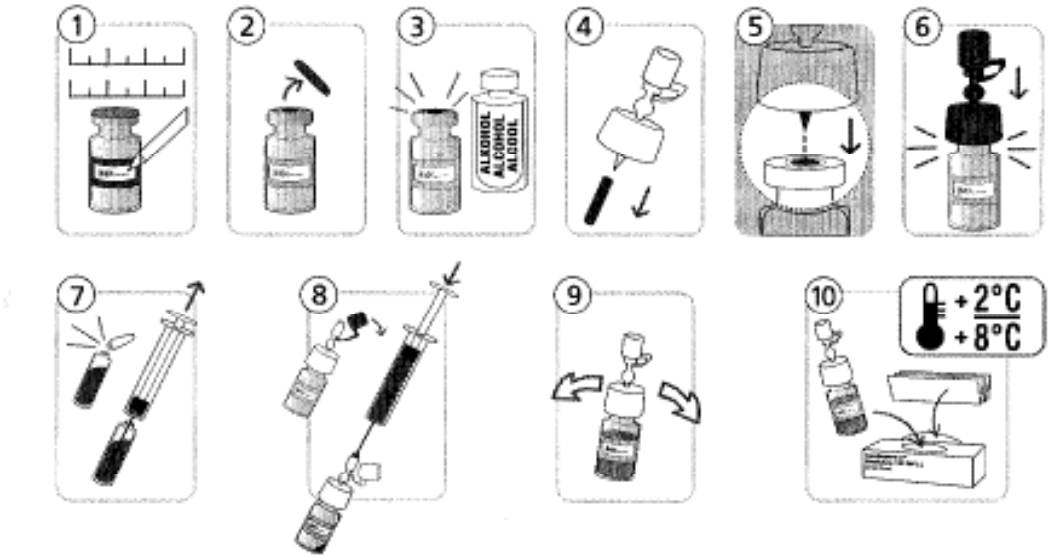
Nr serii

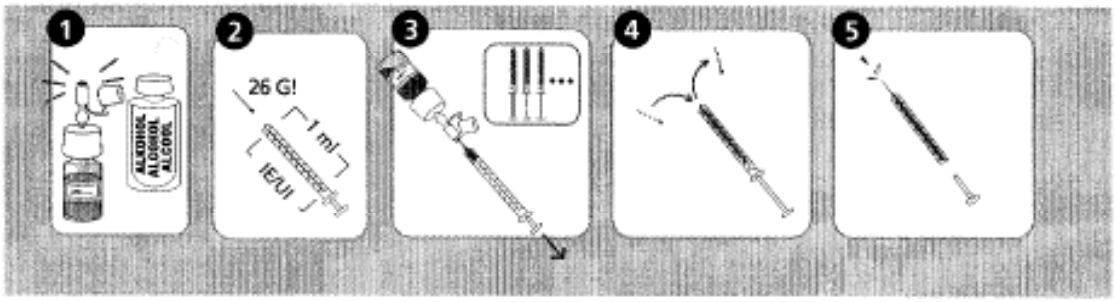
14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

(patrz wewnętrzna strona kartonika)
Kolejność postępowania
Patrz ulotka informacyjna





NeoRecormon wielodawkowy 50 000 j.m.
5 000 j.m./ml
Przechowywać w temperaturze: +2°C do +8°C
Zawsze postępować zgodnie z zasadmi aseptyki
Używać sterylnych strzykawek i igieł do każdej dawki

5000 j.m./ml									
500 j.m.	1000 j.m.	1500 j.m.	2000 j.m.	2500 j.m.	3000 j.m.	3500 j.m.	4000 j.m.	4500 j.m.	5000 j.m.
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. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETY/FILOKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

NeoRecormon wielodawkowy 50 000 j.m. liofilizat do sporządzania wstrzykiwań (5 000 j.m./ml
Podanie iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Data rozpuszczenia | | | |
Termin ważności roztworu | | | | | | |

Po otwarciu, sporządzony roztwór może być przechowywany przez maksymalnie jeden miesiąc w temperaturze 2°C - 8°C

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

5 000 j.m./1 ml

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETY/AMPUŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

10 ml rozpuszczalnika do liofilizatu NeoRecormon wielodawkowy 50 000 j.m.
(woda do wstrzykiwań, alkohol benzylowy, chlorek benzalkoniowy)

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon wielodawkowy 100 000 j.m. liofilizat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań (20 000 j.m./ml)
Epoetyna beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 fiolka zawiera 100 000 j.m. epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

1 fiolka zawiera: Mocznik, sodu chlorek, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan, disodu fosforan, wapnia chlorek, glicynę, L-leucynę, L-izoleucynę, L-treoninę, L-kwas glutaminowy, L-fenyloalaninę.
1 ampułka z rozpuszczalnikiem zawiera wodę do wstrzykiwań oraz alkohol benzylowy i chlorek benzalkoniowy.
Produkt zawiera fenyloalaninę, sód, alkohol benzylowy w rozpuszczalniku, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Liofilizat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 fiolka z liofilizatem (100 000 j.m.) do przygotowywania roztworu do wstrzykiwań, 1 ampułka z zakonserwowanym rozpuszczalnikiem (5 ml), 1 przyrząd do przygotowania roztworu, 1 strzykawka jednorazowego użytku (5 ml), 1 igła 21G2

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylne po sporządzeniu roztworu według instrukcji. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności
Przygotowany roztwór przechowywany w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce) ma okres trwałości 1 miesiąc

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/020

13. NUMER SERII

Nr serii

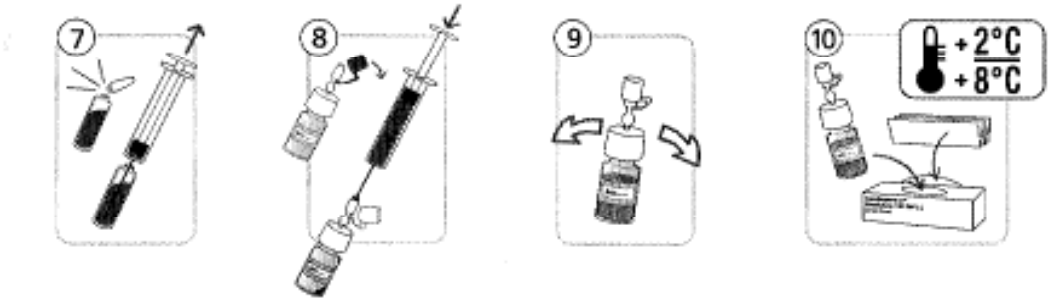
14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

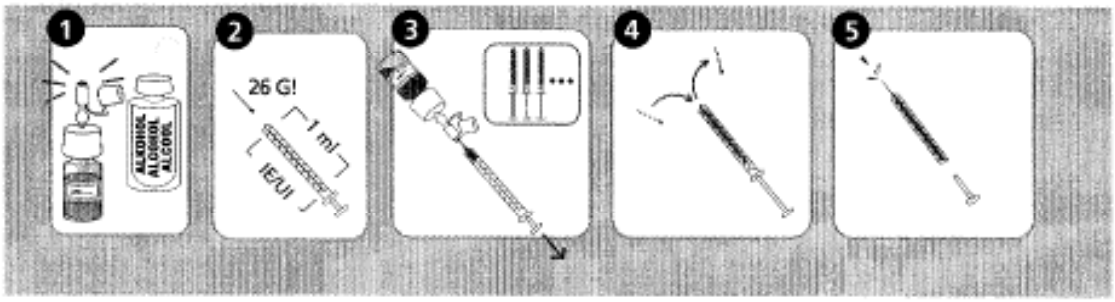
Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

(patrz wewnętrzna strona kartonika)
Kolejność postępowania
Patrz ulotka informacyjna







NeoRecormon wielodawkowy 100 000 j.m.
20 000 j.m./ ml
Przechowywać w temperaturze: +2°C do +8°C
Zawsze postępować zgodnie z zasadami aseptyki
Używać sterylnych strzykawek i igieł do każdej dawki

20 000 j.m./ ml									
2000 j.m.	4000 j.m.	6000 j.m.	8000 j.m.	10000 j.m.	12000 j.m.	14000 j.m.	16000 j.m.	18000 j.m.	20000 j.m.
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. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETY/FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

NeoRecormon wielodawkowy 100 000 j.m. liofilizat do sporządzania wstrzykiwań (20 000 j.m./ml) podanie iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

Data rozpuszczenia | | | |
Termin ważności roztworu | | | | | | |

Po otwarciu, sporządzony roztwór może być przechowywany przez maksymalnie jeden miesiąc w temperaturze 2°C - 8°C

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

20 000 j.m./1 ml

6. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETY/AMPUŁKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

5 ml rozpuszczalnika do liofilizatu NeoRecormon wielodawkowy 100 000 j.m.
(woda do wstrzykiwań, alkohol benzylowy, chlorek benzalkoniowy)

2. SPOSÓB PODAWANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 10 000 j.m. liofilizat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wkładzie (10 000 j.m./ml)
Epoetyna beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 dwukomorowy wkład zawiera 10 000 j.m. epoetyny beta w postaci liofilizatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

1 fiolka zawiera: Mocznik, sodu chlorek, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan, disodu fosforan, wapnia chlorek, glicynę, L-leucynę, L-izoleucynę, L-treoninę, L-kwas glutaminowy, L-fenyloalaninę.
1 ampułka z rozpuszczalnikiem zawiera wodę do wstrzykiwań oraz alkohol benzylowy i chlorek benzalkoniowy.
Produkt zawiera fenyloalaninę, sód, alkohol benzylowy w rozpuszczalniku, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Liofilizat (10 000 j.m.) i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 dwukomorowy wkład do wstrzykiwacza Reco-Pen (1 ml)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne po umieszczeniu we wstrzykiwaczu Reco-Pen według instrukcji. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności
Termin trwałości po umieszczeniu we wstrzykiwaczu Reco-Pen: 1 miesiąc

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/021

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

(Instrukcja wew. opakowania)
Termin trwałości
roztworu

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

neorecormon 10.000 IU

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 10 000 j.m. liofilizat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wkładzie (10 000 j.m./ml)
Epoetyna beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 dwukomorowy wkład zawiera 10 000 j.m. epoetyny beta w postaci liofilizatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

1 fiolka zawiera: Mocznik, sodu chlorek, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan, disodu fosforan, wapnia chlorek, glicynę, L-leucynę, L-izoleucynę, L-treoninę, L-kwas glutaminowy, L-fenyloalaninę.
1 ampułka z rozpuszczalnikiem zawiera wodę do wstrzykiwań oraz alkohol benzylowy i chlorek benzalkoniowy.
Produkt zawiera fenyloalaninę, sód, alkohol benzylowy w rozpuszczalniku, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Liofilizat (10 000 j.m.) i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
3 dwukomorowe wkłady do wstrzykiwacza Reco-Pen (1 ml)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne po umieszczeniu we wstrzykiwaczu Reco-Pen według instrukcji. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności
Termin trwałości po umieszczeniu we wstrzykiwaczu Reco-Pen: 1 miesiąc

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/022

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

(instrukcja wew. opakowania)
Termin trwałości
roztworu

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

neorecormon 10.000 IU

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

NeoRecormon 10 000 j.m. liofilizat do sporządzania wstrzykiwań (10 000 j.m./ml)
1 ml rozpuszczalnika
podanie s.c.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 20 000 j.m. liofilizat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wkładzie (20 000 j.m./ml)
Epoetyna beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 dwukomorowy wkład zawiera 20 000 j.m. epoetyny beta w postaci liofilizatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

1 fiolka zawiera: Mocznik, sodu chlorek, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan, disodu fosforan, wapnia chlorek, glicynę, L-leucynę, L-izoleucynę, L-treoninę, L-kwas glutaminowy, L-fenyloalaninę.
1 ampułka z rozpuszczalnikiem zawiera wodę do wstrzykiwań oraz alkohol benzylowy i chlorek benzalkoniowy.
Produkt zawiera fenyloalaninę, sód, alkohol benzylowy w rozpuszczalniku, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Liofilizat (20 000 j.m.) i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 dwukomorowy wkład do wstrzykiwacza Reco-Pen (1 ml)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne po umieszczeniu we wstrzykiwaczu Reco-Pen według instrukcji. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności
Termin trwałości po umieszczeniu we wstrzykiwaczu Reco-Pen: 1 miesiąc

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/023

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

(Instrukcja wew. opakowania)
Termin trwałości
roztworu

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

neorecormon 20.000 IU

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 20 000 j.m. liofilizat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wkładzie (20 000 j.m./ml)
Epoetyna beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 dwukomorowy wkład zawiera 20 000 j.m. epoetyny beta w postaci liofilizatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

1 fiolka zawiera: Mocznik, sodu chlorek, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan, disodu fosforan, wapnia chlorek, glicynę, L-leucynę, L-izoleucynę, L-treoninę, L-kwas glutaminowy, L-fenyloalaninę.
1 ampułka z rozpuszczalnikiem zawiera wodę do wstrzykiwań oraz alkohol benzylowy i chlorek benzalkoniowy.
Produkt zawiera fenyloalaninę, sód, alkohol benzylowy w rozpuszczalniku, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Liofilizat (20 000 j.m.) i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
3 dwukomorowe wkłady do wstrzykiwacza Reco-Pen (1 ml)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne po umieszczeniu we wstrzykiwaczu Reco-Pen według instrukcji. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności
Termin trwałości po umieszczeniu we wstrzykiwaczu Reco-Pen: 1 miesiąc

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/024

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

(instrukcja wew. opakowania)
Termin trwałości
roztworu

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

neorecormon 20.000 IU

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

NeoRecormon 20 000 j.m. liofilizat do sporządzania wstrzykiwań (20 000 j.m./ml)
1 ml rozpuszczalnika
podanie s.c.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 60 000 j.m. liofilizat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wkładzie (60 000 j.m./ml)
Epoetyna beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 dwukomorowy wkład zawiera 60 000 j.m. epoetyny beta w postaci liofilizatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

1 fiolka zawiera: Mocznik, sodu chlorek, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan, disodu fosforan, wapnia chlorek, glicynę, L-leucynę, L-izoleucynę, L-treoninę, L-kwas glutaminowy, L-fenyloalaninę.
1 ampułka z rozpuszczalnikiem zawiera wodę do wstrzykiwań oraz alkohol benzylowy i chlorek benzalkoniowy.
Produkt zawiera fenyloalaninę, sód, alkohol benzylowy w rozpuszczalniku, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Liofilizat (60 000 j.m.) i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
1 dwukomorowy wkład do wstrzykiwacza Reco-Pen (1 ml)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne po umieszczeniu we wstrzykiwaczu Reco-Pen według instrukcji. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności
Termin trwałości po umieszczeniu we wstrzykiwaczu Reco-Pen: 1 miesiąc

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/039

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

(Instrukcja wew. opakowania)
Termin trwałości
roztworu

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

neorecormon 60.000 IU

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 60 000 j.m. liofilizat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wkładzie (60 000 j.m./ml)
Epoetyna beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 dwukomorowy wkład zawiera 60 000 j.m. epoetyny beta w postaci liofilizatu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

1 fiolka zawiera: Mocznik, sodu chlorek, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan, disodu fosforan, wapnia chlorek, glicynę, L-leucynę, L-izoleucynę, L-treoninę, L-kwas glutaminowy, L-fenyloalaninę.
1 ampułka z rozpuszczalnikiem zawiera wodę do wstrzykiwań oraz alkohol benzylowy i chlorek benzalkoniowy.
Produkt zawiera fenyloalaninę, sód, alkohol benzylowy w rozpuszczalniku, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Liofilizat (60 000 j.m.) i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
3 dwukomorowe wkłady do wstrzykiwacza Reco-Pen (1 ml)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne po umieszczeniu we wstrzykiwaczu Reco-Pen według instrukcji. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności
Termin trwałości po umieszczeniu we wstrzykiwaczu Reco-Pen: 1 miesiąc

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/040

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

(instrukcja wew. opakowania)
Termin trwałości
roztworu

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

neorecormon 60.000 IU

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

NeoRecormon 60 000 j.m. liofilizat do sporządzania wstrzykiwań (60 000 j.m./ml)
1 ml rozpuszczalnika
podanie s.c.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 500 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Epoetyna beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 500 j.m. epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

1 ampułkostrzykawka zawiera: Mocznik, sodu chlorek, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwunastowodny, wapnia chlorek dwuwodny, glicynę, L-leucynę, L-izoleucynę, L-treoninę, L-kwas glutaminowy, L-fenyloalaninę oraz wodę do wstrzykiwań.
Produkt zawiera fenyloalaninę oraz sód, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka (0,3 ml) i 1 igła (30G1/2)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylne. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/025

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

neorecormon 60.000 IU

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 500 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Epoetyna beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 500 j.m. epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

1 ampułkostrzykawka zawiera: Mocznik, sodu chlorek, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwunastowodny, wapnia chlorek dwuwodny, glicynę, L-leucynę, L-izoleucynę, L-treoninę, L-kwas glutaminowy, L-fenyloalaninę oraz wodę do wstrzykiwań.
Produkt zawiera fenyloalaninę oraz sód, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek (0,3 ml) i 6 igieł (30G1/2)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylne. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/026

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

neorecormon 500 IU

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 500 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Epoetyna beta

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

NeoRecormon 500 j.m. roztwór do wstrzykiwań
podanie iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,3 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 1 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Epoetyna beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 1 000 j.m. epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

1 ampułkostrzykawka zawiera: Mocznik, sodu chlorek, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwunastowodny, wapnia chlorek dwuwodny, glicynę, L-leucynę, L-izoleucynę, L-treoninę, L-kwas glutaminowy, L-fenyloalaninę oraz wodę do wstrzykiwań.
Produkt zawiera fenyloalaninę oraz sód, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka (0,3 ml) i 1 igła (27G1/2)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylne. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/027

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

neorecormon 1000 IU

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 1 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Epoetyna beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 1 000 j.m. epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

1 ampułkostrzykawka zawiera: Mocznik, sodu chlorek, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwunastowodny, wapnia chlorek dwuwodny, glicynę, L-leucynę, L-izoleucynę, L-treoninę, L-kwas glutaminowy, L-fenyloalaninę oraz wodę do wstrzykiwań.
Produkt zawiera fenyloalaninę oraz sód, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek (0,3 ml) i 6 igieł (27G1/2)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylne. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/028

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

neorecormon 1000 IU

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 1 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Epoetyna beta

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

NeoRecormon 1 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań
podanie iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,3 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 2 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Epoetyna beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 2 000 j.m. epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

1 ampułkostrzykawka zawiera: Mocznik, sodu chlorek, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwunastowodny, wapnia chlorek dwuwodny, glicynę, L-leucynę, L-izoleucynę, L-treoninę, L-kwas glutaminowy, L-fenyloalaninę oraz wodę do wstrzykiwań.
Produkt zawiera fenyloalaninę oraz sód, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka (0,3 ml) i 1 igła (27G1/2)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylne. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/029

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

neorecormon 2000 IU

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 2 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Epoetyna beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 2 000 j.m. epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

1 ampułkostrzykawka zawiera: Mocznik, sodu chlorek, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwunastowodny, wapnia chlorek dwuwodny, glicynę, L-leucynę, L-izoleucynę, L-treoninę, L-kwas glutaminowy, L-fenyloalaninę oraz wodę do wstrzykiwań.
Produkt zawiera fenyloalaninę oraz sód, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek (0,3 ml) i 6 igieł (27G1/2)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylne. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/030

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

neorecormon 2000 IU

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 2 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Epoetyna beta

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

NeoRecormon 2 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań
podanie iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,3 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 3 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Epoetyna beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 3 000 j.m. epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

1 ampułkostrzykawka zawiera: Mocznik, sodu chlorek, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwunastowodny, wapnia chlorek dwuwodny, glicynę, L-leucynę, L-izoleucynę, L-treoninę, L-kwas glutaminowy, L-fenyloalaninę oraz wodę do wstrzykiwań.
Produkt zawiera fenyloalaninę oraz sód, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka (0,3 ml) i 1 igła (27G1/2)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylne. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/031

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

neorecormon 3000 IU

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 3 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Epoetyna beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 3 000 j.m. epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

1 ampułkostrzykawka zawiera: Mocznik, sodu chlorek, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwunastowodny, wapnia chlorek dwuwodny, glicynę, L-leucynę, L-izoleucynę, L-treoninę, L-kwas glutaminowy, L-fenyloalaninę oraz wodę do wstrzykiwań.
Produkt zawiera fenyloalaninę oraz sód, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek (0,3 ml) i 6 igieł (27G1/2)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylne. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/032

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

neorecormon 3000 IU

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 3 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Epoetyna beta

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

NeoRecormon 3 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań
podanie iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,3 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 4 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Epoetyna beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 4 000 j.m. epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

1 ampułkostrzykawka zawiera: Mocznik, sodu chlorek, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwunastowodny, wapnia chlorek dwuwodny, glicynę, L-leucynę, L-izoleucynę, L-treoninę, L-kwas glutaminowy, L-fenyloalaninę oraz wodę do wstrzykiwań.
Produkt zawiera fenyloalaninę oraz sód, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka (0,3 ml) i 1 igła (27G1/2)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylne. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/041

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

neorecormon 4000 IU

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 4 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Epoetyna beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 4 000 j.m. epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

1 ampułkostrzykawka zawiera: Mocznik, sodu chlorek, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwunastowodny, wapnia chlorek dwuwodny, glicynę, L-leucynę, L-izoleucynę, L-treoninę, L-kwas glutaminowy, L-fenyloalaninę oraz wodę do wstrzykiwań.
Produkt zawiera fenyloalaninę oraz sód, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek (0,3 ml) i 6 igieł (27G1/2)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylne. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/042

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

neorecormon 4000 IU

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 4 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Epoetyna beta

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

NeoRecormon 4 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań
podanie iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,3 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 5 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Epoetyna beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 5 000 j.m. epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

1 ampułkostrzykawka zawiera: Mocznik, sodu chlorek, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwunastowodny, wapnia chlorek dwuwodny, glicynę, L-leucynę, L-izoleucynę, L-treoninę, L-kwas glutaminowy, L-fenyloalaninę oraz wodę do wstrzykiwań.
Produkt zawiera fenyloalaninę oraz sód, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka (0,3 ml) i 1 igła (27G1/2)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylne. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/033

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

neorecormon 5000 IU

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 5 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Epoetyna beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 5 000 j.m. epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

1 ampułkostrzykawka zawiera: Mocznik, sodu chlorek, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwunastowodny, wapnia chlorek dwuwodny, glicynę, L-leucynę, L-izoleucynę, L-treoninę, L-kwas glutaminowy, L-fenyloalaninę oraz wodę do wstrzykiwań.
Produkt zawiera fenyloalaninę oraz sód, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek (0,3 ml) i 6 igieł (27G1/2)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylne. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/034

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

neorecormon 5000 IU

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 5 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Epoetyna beta

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

NeoRecormon 5 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań
podanie iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,3 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 6 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Epoetyna beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 6 000 j.m. epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

1 ampułkostrzykawka zawiera: Mocznik, sodu chlorek, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwunastowodny, wapnia chlorek dwuwodny, glicynę, L-leucynę, L-izoleucynę, L-treoninę, L-kwas glutaminowy, L-fenyloalaninę oraz wodę do wstrzykiwań.
Produkt zawiera fenyloalaninę oraz sód, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka (0,3 ml) i 1 igła (27G1/2)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylne. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/043

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

neorecormon 6000 IU

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 6 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Epoetyna beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 6 000 j.m. epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

1 ampułkostrzykawka zawiera: Mocznik, sodu chlorek, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwunastowodny, wapnia chlorek dwuwodny, glicynę, L-leucynę, L-izoleucynę, L-treoninę, L-kwas glutaminowy, L-fenyloalaninę oraz wodę do wstrzykiwań.
Produkt zawiera fenyloalaninę oraz sód, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek (0,3 ml) i 6 igieł (27G1/2)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylne. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/044

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

neorecormon 6000 IU

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 6 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Epoetyna beta

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

NeoRecormon 6 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań
podanie iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,3 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 10 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Epoetyna beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 10 000 j.m. epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

1 ampułkostrzykawka zawiera: Mocznik, sodu chlorek, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwunastowodny, wapnia chlorek dwuwodny, glicynę, L-leucynę, L-izoleucynę, L-treoninę, L-kwas glutaminowy, L-fenyloalaninę oraz wodę do wstrzykiwań.
Produkt zawiera fenyloalaninę oraz sód, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka (0,6 ml) i 1 igła (27G1/2)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylne. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/035

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

neorecormon 10.000 IU

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 10 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Epoetyna beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 10 000 j.m. epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

1 ampułkostrzykawka zawiera: Mocznik, sodu chlorek, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwunastowodny, wapnia chlorek dwuwodny, glicynę, L-leucynę, L-izoleucynę, L-treoninę, L-kwas glutaminowy, L-fenyloalaninę oraz wodę do wstrzykiwań.
Produkt zawiera fenyloalaninę oraz sód, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek (0,6 ml) i 6 igieł (27G1/2)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylne. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/036

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

neorecormon 10.000 IU

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 10 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Epoetyna beta

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

NeoRecormon 10 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań
podanie iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,6 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 20 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Epoetyna beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 20 000 j.m. epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

1 ampułkostrzykawka zawiera: Mocznik, sodu chlorek, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwunastowodny, wapnia chlorek dwuwodny, glicynę, L-leucynę, L-izoleucynę, L-treoninę, L-kwas glutaminowy, L-fenyloalaninę oraz wodę do wstrzykiwań.
Produkt zawiera fenyloalaninę oraz sód, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka (0,6 ml) i 1 igła (27G1/2)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylne. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/037

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

neorecormon 20.000 IU

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 20 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Epoetyna beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 20 000 j.m. epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

1 ampułkostrzykawka zawiera: Mocznik, sodu chlorek, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwunastowodny, wapnia chlorek dwuwodny, glicynę, L-leucynę, L-izoleucynę, L-treoninę, L-kwas glutaminowy, L-fenyloalaninę oraz wodę do wstrzykiwań.
Produkt zawiera fenyloalaninę oraz sód, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
6 ampułkostrzykawek (0,6 ml) i 6 igieł (27G1/2)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylne. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/038

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

neorecormon 20.000 IU

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 20 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Epoetyna beta

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

NeoRecormon 20 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań
podanie iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,6 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 30 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Epoetyna beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 30 000 j.m. epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

1 ampułkostrzykawka zawiera: Mocznik, sodu chlorek, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwunastowodny, wapnia chlorek dwuwodny, glicynę, L-leucynę, L-izoleucynę, L-treoninę, L-kwas glutaminowy, L-fenyloalaninę oraz wodę do wstrzykiwań.
Produkt zawiera fenyloalaninę oraz sód, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
1 ampułkostrzykawka (0,6 ml) i 1 igła (27G1/2)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylne. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/045

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

neorecormon 30.000 IU

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 30 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Epoetyna beta

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

1 ampułkostrzykawka zawiera 30 000 j.m. epoetyny beta.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

1 ampułkostrzykawka zawiera: Mocznik, sodu chlorek, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwunastowodny, wapnia chlorek dwuwodny, glicynę, L-leucynę, L-izoleucynę, L-treoninę, L-kwas glutaminowy, L-fenyloalaninę oraz wodę do wstrzykiwań.
Produkt zawiera fenyloalaninę oraz sód, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
4 ampułkostrzykawki (0,6 ml) i 4 igły (27G1/2)

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Podanie podskórne lub dożylne. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce
Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/97/031/046

13. NUMER SERII

Nr serii

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

neorecormon 30.000 IU

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 30 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Epoetyna beta

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Roche Registration Ltd.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETY

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

NeoRecormon 30 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań
podanie iv./sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,6 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

NeoRecormon wielodawkowy 50 000 j.m.
NeoRecormon wielodawkowy 100 000 j.m.
Liofilizat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Epoetyna beta

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest NeoRecormon i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku NeoRecormon
3. Jak stosować NeoRecormon
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek NeoRecormon
6. Inne informacje

1. CO TO JEST NEORECORMON I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Fiolka NeoRecormon wielodawkowy zawiera biały liofilizat i rozpuszczalnik. Po rozpuszczeniu NeoRecormon wstrzykiwany jest pod skórę (podskórnie) lub dożylnie.
Zawiera hormon zwany epoetyną beta, który pobudza wytwarzanie krwinek czerwonych. Epoetyna beta wytwarzana jest metodą specjalistycznej inżynierii genetycznej i działa w dokładnie taki sam sposób, jak naturalny hormon erytropoetyna.

NeoRecormon jest wskazany w:

- **Leczeniu objawowej niedokrwistości spowodowanej przewlekłą chorobą nerek** (niedokrwistość w chorobach nerek) u osób dializowanych lub u pacjentów jeszcze nie poddawanych dializoterapii.
- **Leczeniu niedokrwistości oraz związanych z nią objawów u dorosłych z chorobą nowotworową poddawanych chemioterapii**.
- **U osób przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem przetoczenia własnej krwi**. Podanie epoetyny beta spowoduje zwiększenie ilości krwi, która może zostać pobrana od pacjenta przed zabiegiem chirurgicznym i przetoczona w trakcie lub po zabiegu chirurgicznym (jest to autotransfuzja).

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU NEORECORMON

Nie stosować leku NeoRecormon:
- **jeśli u pacjenta stwierdzono nadwrażliwość (*uczulenie*)** na epoetynę beta lub którykolwiek z pozostałych składników leku NeoRecormon, lub kwas benzoesowy, metabolit alkoholu benzylowego
- **jeśli u pacjenta występuje nadciśnienie tętnicze** niepoddające się leczeniu
- **jeśli pacjent jest przygotowywany do pobrania własnej krwi przed zabiegiem chirurgicznym i:**

– w poprzednim miesiącu pacjent przebył **zawał serca** lub **udar mózgu**
– pacjent cierpi na **niestabilną dławicę piersiową** – występują nowe lub nasilone bóle w klatce piersiowej
– pacjent jest **zagrożony zakrzepicą żylną** (zakrzepica żył głębokich) – np., jeśli wcześniej występowały zakrzepy
- **u niemowląt i dzieci do 3. roku życia**, ponieważ NeoRecormon wielodawkowy zawiera alkohol benzylowy jako środek konserwujący

Jeśli którekolwiek z powyższych dotyczy lub może dotyczyć pacjenta, **należy natychmiast poinformować o tym lekarza.**

Zachować szczególną ostrożność stosując NeoRecormon:
- **jeśli niedokrwistość nie ustępuje** pomimo leczenia epoetyną beta
- **jeśli występuje niedobór niektórych witamin z grupy B** (kwas foliowy lub witamina B_{12})
- **jeśli występuje bardzo wysokie stężenie glinu** we krwi
- **jeśli jest podwyższona liczba płytek krwi**
- **w przewlekłej niewydolności wątroby**
- **w przypadku padaczki**
- **jeśli doszło do wytworzenia się przeciwciał przeciwko erytropoetynie i wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej** (zmniejszone lub zahamowane wytwarzanie czerwonych krwinek) podczas uprzedniej ekspozycji na leki stymulujące erytropoezę. W takim przypadku nie należy przestawiać pacjenta na leczenie lekiem NeoRecormon.

Jeśli którekolwiek z powyższych dotyczy pacjenta, **należy poinformować o tym lekarza.**

W przypadku chorych na nowotwory, trzeba mieć świadomość, że NeoRecormon jest czynnikiem wzrostu komórek krwi i w niektórych sytuacjach może wywierać niekorzystny wpływ na nowotwór. W zależności od stanu klinicznego pacjenta preferowaną metodą leczenia może być przetoczenie krwi. Należy omówić to ze swoim lekarzem.

W przypadku chorych z przewlekłą chorobą nerek lekarz prowadzący sprawdzi stężenie hemoglobiny, ponieważ przekroczenie pewnego jej stężenia, może stwarzać problemy dla serca i naczyń krwionośnych oraz zwiększać ryzyko zgonu.

W przypadku pacjentów ze stwardnieniem naczyń nerkowych, jeszcze nie dializowanych, lekarz podejmie decyzję, czy ta metoda leczenia jest dla chorego odpowiednia, ponieważ nie można z całą pewnością wykluczyć prawdopodobieństwa przyspieszenia nasilenia choroby nerek.

Lekarz może zlecić wykonywanie regularnych badań krwi pacjentów w celu kontrolowania:
- **stężenia potasu**. Jeśli stężenie potasu jest duże lub się zwiększa, lekarz może ponownie rozważyć metodę leczenia
- **liczby płytek krwi.** Liczba płytek krwi może nieznacznie lub umiarkowanie zwiększać się w trakcie leczenia epoetyną, co może powodować zmiany w krzepliwości krwi.

W przypadku pacjentów z chorobą nerek poddawanych hemodializie, lekarz może zmodyfikować dawkę heparyny. Dzięki temu zapobiegnie się zatkaniu drenów układu dializacyjnego.

W przypadku pacjentów z chorobą nerek poddawanych hemodializie i narażonych na ryzyko zakrzepu przetoki, w przetoce (naczynie krwionośne używane do podłączania do systemu dializacyjnego) mogą powstawać skrzepy krwi (zakrzepy). Lekarz może zalecić przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego lub modyfikację przetoki.

W przypadku pacjentów przygotowywanych do operacji z przetoczeniem własnej krwi, lekarz:
- sprawdzi, czy pacjent jest w stanie być dawcą krwi, szczególnie jeśli masa ciała jest mniejsza niż 50 kg
- sprawdzi, czy pacjent ma wystarczającą liczbę krwinek czerwonych (stężenie hemoglobiny wynosi co najmniej 11 g/dl)
- upewni się, że jednorazowo zostanie pobrane nie więcej niż około 12% objętości krwi pacjenta.

Nie należy stosować leku NeoRecormon przy braku wskazań
Zastosowanie leku NeoRecormon u zdrowych osób może prowadzić do zwiększenia liczby krwinek i w wyniku tego, do zagęszczenia krwi. Następstwem tego mogą być zagrażające życiu powikłania ze strony serca lub naczyń krwionośnych.

Stosowanie innych leków
Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią
Nie ma dostatecznego doświadczenia w stosowaniu leku NeoRecormon u kobiet w ciąży lub w okresie karmienia piersią. Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn
Nie obserwowano wpływu leku na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych.

Ważna informacja o niektórych składnikach leku NeoRecormon
Lek NeoRecormon zawiera fenyloalaninę, która może być szkodliwa dla chorych na fenyloketonurię. W przypadku wystepowania fenyloketonurii **należy przedyskutować z lekarzem** stosowanie leku NeoRecormon.
NeoRecormon prawie nie zawiera jonów sodu.

3. JAK STOSOWAĆ LEK NEORECORMON

Leczenie lekiem NeoRecormon rozpoczynane jest przez lekarza, który ma doświadczenie w leczeniu występującej choroby. Pierwsza dawka leku podawana jest zazwyczaj pod kontrolą lekarza, ze względu na możliwość wystąpienia reakcji alergicznych.

NeoRecormon może być wstrzykiwany przez przeszkoloną pielęgniarkę, lekarza lub inną osobę z personelu medycznego.

Forma wielodawkowa leku może być wykorzystywana do podawania leku wielu chorym przez okres 1 miesiąca od przygotowania roztworu. Aby uniknąć ryzyka przeniesienia zakażenia, należy ściśle przestrzegać aseptycznej techniki pobierania leku i do każdego podania używać strzykawki i igły jednorazowego użytku. Należy przestrzegać, aby w tym samym czasie lek NeoRecormon wielodawkowy (sporządzony roztwór) był pobierany tylko z jednej fiolki.
Nie należy mieszać leku NeoRecormon z innymi wstrzykiwanymi lekami ani płynami infuzyjnymi.
Do wykonywania wstrzyknięć należy używać wyłącznie sprzętu z tworzyw sztucznych.

Instrukcja dotycząca sposobu podawania leku
Przed użyciem umyć ręce!

<u>Przygotowanie roztworu leku NeoRecormon wielodawkowy (personel medyczny)</u>
(1) Wyjąć z opakowania fiolkę z liofilizatem. Zapisać datę rozpuszczenia i termin ważności na etykiecie (termin ważności upływa po 1 miesiącu od rozpuszczenia leku).
(2) Zdjąć z fiolki plastikowy kapturek.
(3) Odkazić gumowy korek alkoholem.
(4) Wyjąć z opakowania nasadkę do rozpuszczania i pobierania leku (zapewniającą jałowość powietrza wprowadzanego do wewnątrz) i zdjąć osłonę z ostrza nasadki.
(5) Nałożyć nasadkę na fiolkę i docisnąć ją, aż elementy zatrzasku znajdą się na swoim miejscu.
(6) Założyć zieloną igłę na strzykawkę znajdującą się w opakowaniu i zdjąć osłonę igły.
(7) Uchwycić ampułkę tak, aby niebieski punkt był skierowany ku górze. Wstrząsnąć ampułką, aby płyn z szyjki spłynął do trzonu ampułki. Uchwycić szyjkę ampułki i odłamać ją ruchem “od siebie”.

Pobrać całą objętość rozpuszczalnika z ampułki do strzykawki. Zdjąć kapturek ochronny z nasadki i odkazić alkoholem gumowy korek.
(8) Wkłuć w korek igłę na głębokość około 1 cm i powoli wstrzyknąć rozpuszczalnik do fiolki. Następnie odłączyć strzykawkę (wraz z igłą) od nasadki.
(9) Poruszać delikatnie fiolką, w celu rozpuszczenia liofilizatu. Nie wstrząsać. Sprawdzić, czy roztwór jest przejrzysty, bezbarwny i bez widocznych cząstek. Jeśli nie, nie należy wykonywać wstrzyknięcia leku. Nałożyć kapturek ochronny na nasadkę.
(10) Przed i po rozpuszczeniu leku NeoRecormon wielodawkowy, fiolkę z lekiem należy przechowywać w lodówce w temperaturze 2°C – 8°C.

Przygotowanie pojedynczego wstrzyknięcia (personel medyczny)
(1) Przed pobraniem leku odkazić gumowy korek nasadki alkoholem.
(2) Dołączyć igłę 26G do odpowiedniej strzykawki jednorazowego użytku (maksymalnie 1 ml).
(3) Zdjąć osłonę z igły i wprowadzić igłę przez gumowy korek nasadki. Pobrać roztwór leku NeoRecormon do strzykawki, usunąć powietrze ze strzykawki do fiolki i dostosować objętość roztworu leku NeoRecormon w strzykawce do przepisanej dawki. Następnie odłączyć od nasadki strzykawkę (z igłą).
(4) Zdjąć igłę ze strzykawki i dołączyć nową (nowa igła powinna mieć rozmiar typowo używany do wykonywania wstrzyknięć).
(5) Zdjąć osłonę z igły i ostrożnie usunąć powietrze ze strzykawki trzymając ją pionowo i delikatnie naciskając tłok.

W celu wykonania wstrzyknięcia podskórnego, oczyścić skórę w miejscu wstrzyknięcia wacikiem nasączonym alkoholem. Utworzyć fałd skóry, chwytając ją między kciuk i palec wskazujący. Uchwycić strzykawkę w pobliżu igły i wbić igłę w fałd skóry szybkim, energicznym ruchem. Wstrzyknąć roztwór leku NeoRecormon. Szybko usunąć igłę i ucisnąć miejsce wstrzyknięcia suchym, jałowym gazikiem.

Dawkowanie leku NeoRecormon
Dawka leku NeoRecormon zależy od rodzaju choroby, drogi podania wstrzyknięcia (podskórnie lub dożylne) oraz od masy ciała. Lekarz zaleci odpowiednią dawkę.

- **Objawowa niedokrwistość spowodowana przewlekłą chorobą nerek**

Roztwór leku można podać podskórnie lub dożylnie. Jeśli roztwór leku podawany jest dożylnie, wstrzyknięcie powinno trwać około 2 minut, np. u pacjentów hemodializowanych można podać lek przez przetokę tętniczo-żylną pod koniec dializy.
U pacjentów nie poddawanych jeszcze hemodializie lek zazwyczaj podaje się podskórnie.

Leczenie lekiem NeoRecormon składa się z dwóch faz:

a) korygowanie anemii
Dawka początkowa przy podawaniu podskórnym wynosi 20 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu.
Po 4 tygodniach, po wykonaniu badań kontrolnych, jeśli odpowiedź na leczenie jest niezadowalająca, dawka może być zwiększona do 40 j.m./kg mc., 3 razy w tygodniu. W razie potrzeby można kontynuować zwiększanie dawki w miesięcznych odstępach.
Dawkę tygodniową można również podzielić na dawki podawane codziennie.

Dawka początkowa przy podawaniu dożylnym wynosi 40 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu.
Po 4 tygodniach, po wykonaniu badań kontrolnych, jeśli odpowiedź na leczenie jest niezadowalająca, dawka może być zwiększona do 80 j.m./kg mc., 3 razy w tygodniu. W razie potrzeby można kontynuować zwiększanie dawki w miesięcznych odstępach.
Dla podawania podskórnego lub dożylnego maksymalna dawka nie powinna przekraczać 720 j.m. na 1 kilogram masy ciała tygodniowo.

b) podtrzymywanie właściwej liczby krwinek czerwonych
Dawka podtrzymująca: kiedy liczba krwinek czerwonych osiągnie wymagany poziom dawkę redukuje się do połowy wartości stosowanej w trakcie korygowania anemii. Dawkę tygodniową można podać w jednym wstrzyknięciu raz w tygodniu lub podzielić na 3 albo 7 podań. Jeżeli poziom krwinek czerwonych jest stabilny na podaży raz w tygodniu, możliwe jest podawanie raz na dwa tygodnie. W tym przypadku może być konieczne zwiększenie dawki.
Co 1 lub 2 tygodnie można dopasować indywidualną dawkę podtrzymującą.

U dzieci należy stosować zalecany wyżej schemat dawkowania. Z badań klinicznych wynika, że u dzieci zwykle konieczne jest stosowanie większej dawki leku NeoRecormon (im młodsze dziecko tym większa dawka).
Leczenie lekiem NeoRecormon jest długotrwałe. Niemniej jednak można je przerwać, w razie konieczności, w każdej chwili.

- **Dorośli pacjenci z objawową niedokrwistością, poddawani chemioterapii z powodu choroby nowotworowej**

Roztwór leku podaje się podskórnie.

Lekarz może rozpocząć leczenie lekiem NeoRecormon, jeśli stężenie hemoglobiny wynosi 10 g/dl lub jest mniejsze. Po rozpoczęciu leczenia stężenia hemoglobiny będzie utrzymywane w zakresie 10 do 12 g/dl.

Początkowa tygodniowa dawka leku wynosi 30 000 j.m. Można ją podać w jednym wstrzyknięciu raz na tydzień lub podzielić na 3-7 dawek. **Lekarz zaleci regularne pobieranie próbek krwi.** W zależności od wyników badania krwi lekarz może zlecić zwiększenie lub zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania leku. Stężenie hemoglobiny nie powinno przekraczać wartości 12 g/dl . Leczenie powinno być kontynuowane do 4 tygodni od zakończenia chemioterapii.

Maksymalna dawka nie powinna być większa niż 60 000 j.m. na tydzień.

- **Pacjenci, u których planuje się pobranie własnych krwinek czerwonych przed zabiegiem chirurgicznym**

Roztwór leku podaje się dożylnie przez około 2 minuty lub podskórnie.

Dawka leku NeoRecormon zależy od stanu chorego, od liczby krwinek czerwonych oraz od ilości krwi, jaka będzie pobrana przed zabiegiem chirurgicznym.

Dawka leku ustalona przez lekarza będzie podawana dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Jeśli pobiera się krew, NeoRecormon należy podać pod koniec pobierania krwi.

Maksymalna dawka nie powinna być większa niż
- w celu podania dożylnego: 1600 j.m. na każdy 1 kg masy ciała na tydzień.
- w celu podania podskórnego: 1200 j.m. na każdy 1 kg masy ciała na tydzień.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku NeoRecormon
Nie wolno zwiększać dawki leku zaleconej przez lekarza. W przypadku wrażenia, że wstrzyknięto zbyt dużą dawkę leku, należy zwrócić się do lekarza. Jest mało prawdopodobne, aby zaszkodziło to pacjentowi. Nie obserwowano objawów zatrucia nawet wtedy, gdy stężenie leku w surowicy pacjenta było bardzo duże.

W przypadku pominięcia dawki leku NeoRecormon
W przypadku pominięcia dawki lub wstrzyknięcia zbyt małej dawki leku, należy zwrócić się do lekarza.

Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, NeoRecormon może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogące wystąpić u każdego pacjenta

- **U większości chorych dochodzi do obniżenia stężenia żelaza we krwi**. Prawie wszystkim chorym zaleca się stosowanie suplementacji żelaza w trakcie leczenia lekiem NeoRecormon.
- **Rzadko mogą wystąpić reakcje alergiczne** lub odczyny skórne, takie jak wysypka lub pokrzywka, świąd lub odczyn w miejscu wstrzyknięcia.
- **Bardzo rzadko występowały ciężkie postaci reakcji alergicznych**, szczególnie po pierwszym podaniu leku. Należy je leczyć natychmiast. Jeśli wystąpi **świszczący oddech lub trudności w oddychaniu; obrzęk języka, twarzy lub gardła, lub obrzęk w miejscu wstrzyknięcia; jeśli chory ma zawroty głowy lub zemdlał, lub miał zapaść (wstrząs), należy natychmiast poinformować lekarza**.
- **Bardzo rzadko, szczególnie na początku leczenia, występują objawy grypopodobne. Obejmują one gorączkę, dreszcze, bóle głowy, bóle kończyn, bóle kości i(lub) ogólne złe samopoczucie**. **Objawy te** są zazwyczaj łagodne lub o umiarkowanym nasileniu i ustępują po kilku godzinach lub kilku dniach.

Dodatkowe działania niepożądane u chorych z przewlekłą chorobą nerek (niedokrwistość w chorobach nerek)

- **Wzrost ciśnienia tętniczego krwi, nasilenie istniejącego wcześniej nadciśnienia tętniczego oraz bóle głowy** są najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi. Lekarz zaleci regularną kontrolę ciśnienia tętniczego krwi, szczególnie na początku leczenia. Lekarz może podjąć leczenie podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi środkami farmakologicznymi lub czasowo zaprzestać podawania leku NeoRecormon.
- **Natychmiast poinformuj lekarza**, jeśli wystąpią **bóle głowy, szczególnie nagłe, przeszywające migrenowe bóle głowy, zaburzenia świadomości, zaburzenia mowy, niestabilny chód, napad drgawkowy lub drgawki**. Mogą to być oznaki znacznie podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi (przełomu nadciśnieniowego), nawet jeśli ciśnienie tętnicze krwi jest prawidłowe lub niskie. Wymaga to natychmiastowego leczenia.
- **U pacjentów ze skłonnością do niskiego ciśnienia tętniczego krwi lub z powikłaniami w obrębie przetoki tętniczo-żylnej** może dojść do powstania zakrzepu przetoki (skrzepy krwi w naczyniu używanym do podłączenia do systemu dializacyjnego).
- **Bardzo rzadko u chorych występuje przejściowy wzrost stężenia potasu lub fosforanów** we krwi. Stany te będą leczone przez lekarza.
- **Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną**, w tym, w pojedynczych przypadkach, lekiem NeoRecormon **obserwowano występowanie wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (ang. PRCA – Pure Red Cell Aplasia) wywołanej obecnością przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie.** PRCA oznacza, że organizm przestaje produkować lub produkuje w ograniczonej liczbie krwinki czerwone. To prowadzi do ciężkiej niedokrwistości, do obajwów której należą niezwykle silnie wyrażona męczliwość i brak energii. Jeśli organizm pacjenta wytwarza przeciwciała neutralizujące, lekarz przerwie terapię lekiem NeoRecormon i określi najlepsze postępowanie w leczeniu występującej u pacjenta niedokrwistości.

Dodatkowe działania niepożądane u dorosłych chorych poddawanych chemioterapii z powodu choroby nowotworowej

- Czasami może wystąpić **wzrost ciśnienia tętniczego krwi i bóle głowy**. Lekarz może podjąć leczenie podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi środkami farmakologicznymi.
- Obserwowano **zwiększenie częstości występowania zakrzepów krwi**.

Dodatkowe działania niepożądane u pacjentów, u których planuje się pobranie własnych krwinek czerwonych przed zabiegiem chirurgicznym

- Obserwowano **nieznaczne zwiększenie częstości występowania zakrzepów krwi.**

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK NEORECORMON

- Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Nie należy stosować leku NeoRecormon po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.
- Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
- Lek w fiolce może zostać wyjęty z lodówki i pozostawiony w temperaturze pokojowej (w temperaturze nie przekraczającej 25°C) jednorazowo na okres nie dłuższy niż 5 dni.
- Przygotowany roztwór leku można przechowywać przez 1 miesiąc w temperaturze 2°C – 8°C (w lodówce).
- Przechowywać fiolki w zewnętrznym opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem. Nie zużyty roztwór leku należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymaganiami.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek NeoRecormon

- Substancją czynną leku jest epoetyna beta. Jedna fiolka zawiera 50 000 j.m. lub 100 000 j.m. (jednostek międzynarodowych) epoetyny beta.
- Inne składniki leku to mocznik, sodu chlorek, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan, disodu wodorofosforan, wapnia chlorek, glicyna, L-leucyna, L-izoleucyna, L-treonina, L-kwas glutaminowy i L-fenyloalanina.
- Rozpuszczalnik zawiera alkohol benzylowy i chlorek benzalkoniowy jako substancje konserwujące w 10 ml (dla leku NeoRecormon wielodawkowy 50 000 j.m.) lub 5 ml (dla leku NeoRecormon wielodawkowy 10 0000 j.m.) wody do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek NeoRecormon i co zawiera opakowanie

Biały liofilizat i przezroczysty, bezbarwny rozpuszczalnik.

NeoRecormon wielodawkowy jest dostępny w postaci fiolki z liofilizatem i ampułką z rozpuszczalnikiem do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań. Wielkość opakowania 1 fiolka.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny
Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

Wytwórca
Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

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 46 40 50 00

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

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 - 7 039831

Lietuva
UAB “Roche Lietuva”
Tel: +370 5 2546799

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

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

NeoRecormon 10 000 j.m.
NeoRecormon 20 000 j.m.
NeoRecormon 60 000 j.m.
Liofilizat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań we wkładzie
Epoetyna beta

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest NeoRecormon i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku NeoRecormon
3. Jak stosować lek NeoRecormon
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek NeoRecormon
6. Inne informacje

1. CO TO JEST NEORECORMON I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

NeoRecormon we wkładzie jest dwukomorowym wkładem zawierającym biały liofilizat i rozpuszczalnik. Po rozpuszczeniu, NeoRecormon wstrzykiwany jest pod skórę (podskórnie). Zawiera hormon zwany epoetyną beta, który pobudza wytwarzanie krwinek czerwonych. Epoetyna beta wytwarzana jest metodą specjalistycznej inżynierii genetycznej i działa w dokładnie taki sam sposób, jak naturalny hormon erytropoetyna.

NeoRecormon we wkładzie jest wskazany w:

- **Leczeniu objawowej niedokrwistości spowodowanej przewlekłą chorobą nerek** (niedokrwistość nerkopochodna) u osób dializowanych, lub u pacjentów nie poddawanych jeszcze dializoterapii.
- **Leczeniu niedokrwistości oraz związanych z nią objawów u dorosłych chorych poddawanych chemioterapii z powodu choroby nowotworowej**
- **U osób przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem przetoczenia własnej krwi. Podanie epoetyny beta spowoduje zwiększenie ilości krwi, która może zostać pobrana od pacjenta przed zabiegiem chirurgicznym i przetoczona w trakcie lub po zabiegu chirurgicznym (jest to autotransfuzja).**

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU NEORECORMON

Nie stosować leku NeoRecormon:
- **jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość)** na epoetynę beta lub którykolwiek z pozostałych składników leku NeoRecormon, lub kwas benzoesowy, metabolit alkoholu benzylowego
- **jeśli u pacjenta występuje nadciśnienie tętnicze** nie poddające się leczeniu

- **jeśli pacjent jest przygotowywany do pobrania własnej krwi przed zabiegiem chirurgicznym i:**
  - w poprzednim miesiącu pacjent przebył **zawał serca** lub **udar mózgu**
  - pacjent cierpi na niestabilną dławicę piersiową – występują nowe lub nasilone bóle w klatce piersiowej
  - pacjent jest zagrożony zakrzepicą żylną (zakrzepica żył głębokich) - np., jeśli wcześniej występowały zakrzepy.
- **u niemowląt i dzieci do 3. roku życia, ponieważ NeoRecormon we wkładzie zawiera alkohol benzylowy jako środek konserwujący**

Jeśli którekolwiek z powyższych dotyczy lub może dotyczyć pacjenta, **należy natychmiast poinformować o tym lekarza.**

Zachować szczególną ostrożność stosując NeoRecormon:
- **jeśli niedokrwistość nie ustępuje** pomimo leczenia epoetyną beta
- **jeśli występuje niedobór niektórych witamin z grupy B** (kwas foliowy lub witamina B_{12})
- **jeśli występuje bardzo wysokie stężenie glinu** we krwi
- **jeśli podwyższona jest liczba płytek krwi**
- **w przewlekłej niewydolności wątroby**
- **w przypadku padaczki**
- **jeśli doszło do wytworzenia się przeciwciał przeciwko erytropoetynie i wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej** (zmniejszone lub zahamowane wytwarzanie czerwonych krwinek) podczas uprzedniej ekspozycji na leki stymulujące erytropoezę. W takim przypadku nie należy przestawiać pacjenta na leczenie lekiem NeoRecormon.

Jeśli którekolwiek z powyższych dotyczy pacjenta**, należy poinformować o tym lekarza**.

W przypadku chorych na nowotwory, trzeba mieć świadomość, że NeoRecormon jest czynnikiem wzrostu komórek krwi i w niektórych sytuacjach może wywierać niekorzystny wpływ na nowotwór. W zależności od stanu klinicznego pacjenta preferowaną metodą leczenia może być przetoczenie krwi. Należy omówić to ze swoim lekarzem.

W przypadku chorych z przewlekłą chorobą nerek lekarz prowadzący sprawdzi stężenie hemoglobiny, ponieważ przekroczenie pewnego jej stężenia, może stwarzać problemy dla serca i naczyń krwionośnych oraz zwiększać ryzyko zgonu.

W przypadku pacjentów ze stwardnieniem naczyń nerkowych, jeszcze nie dializowanych, lekarz podejmie decyzję, czy ta metoda leczenia jest dla chorego odpowiednia, ponieważ nie można z całą pewnością wykluczyć prawdopodobieństwa przyspieszenia nasilenia choroby nerek.

Lekarz może zlecić wykonywanie regularnych badań krwi pacjentów w celu kontrolowania:
- **stężenia potasu**. Jeśli stężenie potasu jest duże lub się zwiększa, lekarz może ponownie rozważyć metodę leczenia
- **liczby płytek krwi**. Liczba płytek krwi może nieznacznie lub umiarkowanie zwiększać się w trakcie leczenia epoetyną, co może powodować zmiany w krzepliwości krwi.

W przypadku pacjentów z chorobą nerek poddawanych hemodializie, lekarz może zmodyfikować dawkę heparyny. Dzięki temu zapobiegnie się zatkaniu drenów układu dializacyjnego.

W przypadku pacjentów z chorobą nerek poddawanych hemodializie i narażonych na ryzyko zakrzepu przetoki, w przetoce (naczynie krwionośne używane do podłączania do systemu dializacyjnego) mogą powstawać skrzepy krwi (zakrzepy). Lekarz może zalecić przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego lub modyfikację przetoki.

W przypadku pacjentów przygotowywanych do operacji z przetoczeniem własnej krwi, lekarz:
- sprawdzi, czy pacjent jest w stanie być dawcą krwi, szczególnie, jeśli masa ciała jest mniejsza niż 50 kg

- sprawdzi, czy pacjent ma wystarczającą liczbę krwinek czerwonych (stężenie hemoglobiny wynosi co najmniej 11 g/dl)
- upewni się, że jednorazowo zostanie pobrane nie więcej niż 12% objętości krwi pacjenta.

Nie należy stosować leku NeoRecormon przy braku wskazań
Zastosowanie leku NeoRecormon u zdrowych osób może prowadzić do zwiększenia liczby krwinek i w wyniku tego do zagęszczenia krwi. Następstwem tego mogą być zagrażające życiu powikłania ze strony serca lub naczyń krwionośnych.

Stosowanie innych leków
Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią
Nie ma dostatecznego doświadczenia w stosowaniu leku NeoRecormon u kobiet w ciąży lub w okresie karmienia piersią. Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn
Nie obserwowano wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych.

Ważna informacja o niektórych składnikach leku NeoRecormon
Lek NeoRecormon zawiera fenyloalaninę, która może być szkodliwa dla chorych na fenyloketonurię. W przypadku wystepowania fenyloketonurii **należy przedyskutować z lekarzem** stosowanie leku NeoRecormon.
NeoRecormon prawie nie zawiera jonów sodu.

3. JAK STOSOWAĆ LEK NEORECORMON

Leczenie lekiem NeoRecormon rozpoczynane jest przez lekarza, który ma doświadczenie w leczeniu występującej choroby. Pierwsza dawka leku podawana jest zazwyczaj pod kontrolą lekarza ze względu na możliwość wystąpienia reakcji alergicznych.

NeoRecormon może być wstrzykiwany przez przeszkoloną pielęgniarkę, lekarza lub inną osobę z personelu medycznego. Po przeszkoleniu, pacjent może sobie sam wstrzykiwać roztwór leku.

NeoRecormon we wkładzie może być używany wyłącznie ze wstrzykiwaczem Reco-Pen.
Wstrzyknięcia podaje się pod skórę.

Instrukcja dotycząca sposobu podawania leku
Przed użyciem umyć ręce!

1. **Wyjąć jeden wkład** z opakowania,

2. **Wyjąć igłę** z opakowania i założyć ją na wstrzykiwacz Reco-Pen,

3. **Włożyć wkład** do wstrzykiwacza Reco-Pen,

4. **Nacisnąć wkład w celu rozpuszczenia liofilizatu w rozpuszczalniku**

Sprawdzić, czy roztwór we wkładzie:
- jest **przezroczysty?**
- jest **bezbarwny?**
- jest **bez widocznych cząstek?**

Jeśli odpowiedź na którekolwiek z powyższych pytań brzmi NIE, nie należy wykonywać wstrzyknięcia.
Należy usunąć taki wkład i użyć inny.

Jeśli odpowiedź na powyższe pytania brzmi **tak**, należy zdjąć ochronny kapturek ze wstrzykiwacza Reco-Pen i przejść do punktu 5.

5. **Usunąć powietrze z wkładu** i igły. W tym celu należy delikatnie uderzać w górną część wstrzykiwacza Reco-Pen. W ten sposób wszystkie pęcherzyki powietrza przemieszczą się ku górze. Następnie należy trzymać wstrzykiwacz Reco-Pen pionowo z igłą skierowaną ku górze i delikatnie przesuwać tłok. Przesuwać tłok do momentu, aż we wstrzykiwaczu Reco-Pen pozostanie tylko przepisana ilość roztworu leku NeoRecormon.

6. **Przetrzeć skórę w miejscu wstrzyknięcia** wacikiem z alkoholem. Utworzyć fałd skóry, chwytając ją pomiędzy kciuk i palec wskazujący.

7. **Trzymając wstrzykiwacz** Reco-Pen **w pobliżu igły, wbić igłę** w fałd skóry szybkim, energicznym ruchem. Wstrzyknąć roztwór leku NeoRecormon. Szybko usunąć igłę i ucisnąć miejsce wstrzyknięcia suchym, jałowym gazikiem.

Dawkowanie leku NeoRecormon
Dawka leku NeoRecormon zależy od rodzaju choroby, drogi podania wstrzyknięcia (podskórnie) oraz od masy ciała. Lekarz zaleci odpowiednią dawkę.

- **Objawowa niedokrwistość spowodowana przewlekłą chorobą nerek**

Leczenie lekiem NeoRecormon składa się z dwóch faz:

a) Korygowanie anemii
Dawka początkowa wynosi 20 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu.
Po 4 tygodniach po wykonaniu badań kontrolnych, jeśli odpowiedź na leczenie jest niezadowalająca, dawka może być zwiększona do 40 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu. W razie potrzeby można kontynuować zwiększanie dawki w miesięcznych odstępach.
Dawkę tygodniową można podzielić na dawki podawane codziennie.
Nie należy podawać dawki większej niż 720 j.m./kg masy ciała na tydzień.

b) Podtrzymywanie właściwej liczby krwinek czerwonych
Dawka podtrzymująca: kiedy liczba krwinek czerwonych osiągnie wymagany poziom dawkę redukuje się do połowy wartości stosowanej w trakcie korygowania anemii. Dawkę tygodniową można podać w jednym wstrzyknięciu raz w tygodniu lub podzielić na 3 lub 7 podań w tygodniu. Jeżeli liczba krwinek czerwonych jest stabilna po podaniu raz w tygodniu możliwe jest podawanie raz na dwa tygodnie. W tym wypadku może być konieczne zwiększenie dawki.
Co 1 lub 2 tygodnie ustala się indywidualną dawkę podtrzymującą.

U dzieci należy stosować zalecany wyżej schemat dawkowania. Wyniki badań klinicznych u dzieci wskazują, że dawka lecznicza leku NeoRecormon jest na ogół tym większa im młodszy jest pacjent. Leczenie lekiem NeoRecormon jest zwykle długotrwałe. Niemniej jednak można je przerwać, w razie konieczności w każdej chwili.

- **Dorośli pacjenci z objawową niedokrwistością, poddawani chemioterapii z powodu choroby nowotworowej**

Roztwór leku należy podawać podskórnie.

Lekarz może rozpocząć leczenie lekiem NeoRecormon, jeśli stężenie hemoglobiny wynosi 10 g/dl lub jest mniejsze. Po rozpoczęciu leczenia stężenia hemoglobiny będzie utrzymywane w zakresie 10 do 12 g/dl.

Początkowa tygodniowa dawka leku wynosi 30 000 j.m. Można ją podać w jednym wstrzyknięciu raz na tydzień lub podzielić na 3-7 dawek. **Lekarz zaleci regularne pobieranie próbek krwi.** W

zależności od wyników badania krwi lekarz może zlecić zwiększenie lub zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania leku. Stężenie hemoglobiny nie powinno przekraczać wartości 12 g/dl . Leczenie powinno być kontynuowane do 4 tygodni od zakończenia chemioterapii.

Maksymalna dawka nie powinna być większa niż 60 000 j.m. na tydzień.

- **Pacjenci, u których planuje się pobranie własnych krwinek czerwonych przed zabiegiem chirurgicznym.**

Dawka leku NeoRecormon zależy od stanu chorego, od liczby krwinek czerwonych oraz od ilości krwi, jaka będzie pobrana przed zabiegiem chirurgicznym.

Dawka leku ustalona przez lekarza będzie podawana dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Jeśli pobiera się krew, NeoRecormon należy podać pod koniec pobierania krwi.

Maksymalna dawka nie powinna być większa niż
●1200 j.m. na każdy 1 kg masy ciała na tydzień.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku NeoRecormon
Nie wolno zwiększać dawki leku zaleconej przez lekarza. W przypadku wrażenia, że wstrzyknięto zbyt dużą dawkę leku, należy zwrócić się do lekarza. Jest mało prawdopodobne, aby zaszkodziło to pacjentowi. Nie obserwowano objawów zatrucia nawet wtedy, gdy stężenie leku w surowicy pacjenta było bardzo duże.

W przypadku pominięcia dawki leku NeoRecormon
W przypadku pominięcia dawki lub wstrzyknięcia zbyt małej dawki leku, należy zwrócić się do lekarza.

Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, NeoRecormon może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogące wystąpić u każdego pacjenta
- **U większości chorych dochodzi do obniżenia stężenia żelaza we krwi.** Prawie wszystkim chorym zaleca się stosowanie suplementacji żelaza w trakcie leczenia lekiem NeoRecormon.
- **Rzadko mogą wystąpić reakcje alergiczne lub odczyny skórne**, takie jak wysypka lub pokrzywka, świąd lub odczyn w miejscu wstrzyknięcia.
- **Bardzo rzadko występowały ciężkie postaci reakcji alergicznych**, szczególnie bezpośrednio po podaniu leku. Należy je leczyć natychmiast. Jeśli wystąpi **świszczący oddech lub trudności w oddychaniu; obrzęk języka, twarzy lub gardła, lub obrzęk w miejscu wstrzyknięcia; jeśli chory ma zawroty głowy lub zemdlał, lub miał zapaść (wstrząs), należy natychmiast poinformować lekarza.**
- **Bardzo rzadko, szczególnie na początku leczenia, występują objawy grypopodobne. Obejmują one** gorączkę, dreszcze, bóle głowy, bóle kończyn, bóle kości i(lub) ogólne złe samopoczucie. Objawy te są zazwyczaj łagodne lub o umiarkowanym nasileniu i ustępują po kilku godzinach lub kilku dniach.

Dodatkowe działania niepożądane u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (niedokrwistość nerkopochodna)
- **Wzrost ciśnienia tętniczego krwi, nasilenie istniejącego wcześniej nadciśnienia tętniczego oraz bóle głowy** są najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi. Lekarz zaleci

regularną kontrolę ciśnienia tętniczego krwi, szczególnie na początku leczenia. Lekarz może podjąć leczenie podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi środkami farmakologicznymi lub czasowo zaprzestać podawania leku NeoRecormon.

- **Należy natychmiast poinformować lekarza**, jeśli wystąpią **bóle głowy, szczególnie nagłe, przeszywające migrenowe bóle głowy, zaburzenia świadomości, zaburzenia mowy, niestabilny chód, napad drgawkowy lub drgawki.** Mogą to być oznaki znacznie podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi (przełomu nadciśnieniowego), nawet jeśli ciśnienie tętnicze krwi jest prawidłowe lub niskie. Wymaga to natychmiastowego leczenia.
- **U pacjentów ze skłonnością do niskiego ciśnienia tętniczego krwi lub z powikłaniami w obrębie przetoki tętniczo-żylnej** może dojść do powstania zakrzepu przetoki (skrzepy krwi w naczyniu używanym do podłączenia do układu dializacyjnego).
- **Bardzo rzadko u chorych występuje przemijający wzrost stężenia potasu lub fosforanów** we krwi. Stany te będą leczone przez lekarza.
- **Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną**, w tym, w pojedynczych przypadkach, lekiem NeoRecormon **obserwowano występowanie wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (ang. PRCA – Pure Red Cell Aplasia) wywołanej obecnością przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie.** PRCA oznacza, że organizm przestaje produkować lub produkuje w ograniczonej liczbie krwinki czerwone. To prowadzi do ciężkiej niedokrwistości, do obajwów której należą niezwykle silnie wyrażona męczliwość i brak energii. Jeśli organizm pacjenta wytwarza przeciwciała neutralizujące, lekarz przerwie terapię lekiem NeoRecormon i określi najlepsze postępowanie w leczeniu występującej u pacjenta niedokrwistości.

Dodatkowe działania niepożądane u dorosłych chorych poddawanych chemioterapii z powodu choroby nowotworowej

- Czasami może wystąpić **wzrost ciśnienia tętniczego krwi i bóle głowy**. Lekarz może podjąć leczenie podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi środkami farmakologicznymi.
- Obserwowano **zwiększenie częstości występowania zakrzepów krwi.**

Dodatkowe działania niepożądane u pacjentów, u których planuje się pobranie własnych krwinek czerwonych przed zabiegiem chirurgicznym

- Obserwowano **nieznaczne zwiększenie częstości występowania zakrzepów krwi.**

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK NEORECORMON

- Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Nie należy stosować leku NeoRecormon po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.
- Przechowywać wkłady w zewnętrznym opakowaniu tekturowym w celu ochrony przed światłem.
- Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
- Lek we wkładzie, który nie został jeszcze włożony do wstrzykiwacza Reco-Pen może zostać wyjęty z lodówki i pozostawiony w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 25 °C) jednorazowo na okres nie dłuższy niż 5 dni.
- Po włożeniu wkładu do wstrzykiwacza Reco-Pen okres chłodzenia może zostać przerwany tylko na czas wykonywania wstrzyknięcia.
- Przygotowany roztwór leku można przechowywać przez 1 miesiąc w temperaturze 2 ^{o}C - 8 ^{o}C (w lodówce).
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek NeoRecormon

- Substancją czynną leku epoetyna beta. Jeden wkład zawiera albo 10 000 j.m., 20 000 j.m. albo 60 000 j.m. (jednostek międzynarodowych) epoetyny beta.
- Inne składniki leku to mocznik, sodu chlorek, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan, disodu wodorofosforan, wapnia chlorek , glicyna, L-leucyna, L-izoleucyna, L-treonina, L-kwas glutaminowy i L-fenyloalanina.
- Rozpuszczalnik zawiera alkohol benzylowy i chlorek benzalkoniowy jako środki konserwujące w 1 ml wody do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek NeoRecormon i co zawiera opakowanie

Biały liofilizat i przezroczysty, bezbarwny rozpuszczalnik.

NeoRecormon jest dostępny w postaci wkładów zawierających liofilizat i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań. Wielkość opakowania 1 lub 3 wkłady.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:
Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

Wytwórca:
Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

Magyarország
Roche (Magyarország) Kft.
Tel: +36 - 23 446 800

Česká republika
Roche s. r. o.
Tel: +420 - 2 20382111

Malta
(See United Kingdom)

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 46 40 50 00

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 - 7 039831

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMEA) http://www.emea.europa.eu/

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

NeoRecormon 500 j.m.
NeoRecormon 1 000 j.m.
NeoRecormon 2 000 j.m.
NeoRecormon 3 000 j.m.
NeoRecormon 4 000 j.m.
NeoRecormon 5 000 j.m.
NeoRecormon 6 000 j.m.
NeoRecormon 10 000 j.m.
NeoRecormon 20 000 j.m.
NeoRecormon 30 000 j.m.
Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Epoetyna beta

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.
- Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest NeoRecormon i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku NeoRecormon
3. Jak stosować NeoRecormon
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek NeoRecormon
6. Inne informacje

1. CO TO JEST NEORECORMON I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

NeoRecormon w ampułkostrzykawce jest przejrzystym, bezbarwnym roztworem do wstrzykiwań podskórnych lub dożylnych. Zawiera hormon zwany epoetyną beta, który pobudza wytwarzanie krwinek czerwonych. Epoetyna beta wytwarzana jest metodą specjalistycznej inżynierii genetycznej i działa w dokładnie taki sam sposób, jak naturalny hormon erytropoetyna.

NeoRecormon w ampułkostrzykawce jest wskazany w:

- **Leczeniu objawowej niedokrwistości spowodowanej przewlekłą chorobą nerek** (niedokrwistość nerkopochodna) u osób dializowanych, lub u pacjentów nie poddawanych jeszcze dializoterapii.
- **Zapobieganiu niedokrwistości u wcześniaków** (u dzieci z masą urodzeniową od 750 g do 1500 g, urodzonych przed 34 tygodniem ciąży).
- **Leczeniu niedokrwistości oraz związanych z nią objawów u dorosłych chorych poddawanych chemioterapii z powodu choroby nowotworowej.**
- **U osób przygotowywanych do zabiegu chirurgicznego z zastosowaniem przetoczenia własnej krwi.** Podanie epoetyny beta spowoduje zwiększenie ilości krwi, która może zostać pobrana od pacjenta przed zabiegiem chirurgicznym i przetoczona w trakcie lub po zabiegu chirurgicznym (jest to autotransfuzja).

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU NEORECORMON

Nie stosować leku NeoRecormon:
- **jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie (nadwrażliwość)** na epoetynę beta lub którykolwiek z pozostałych składników leku NeoRecormon
- **jeśli u pacjenta występuje nadciśnienie tętnicze** nie poddające się leczeniu
- **jeśli pacjent jest przygotowywany do pobrania własnej krwi przed zabiegiem chirurgicznym i:**
  - w poprzednim miesiącu pacjent przebył **zawał serca** lub **udar mózgu**
  - pacjent cierpi na niestabilną dławicę piersiową – występują nowe lub nasilone bóle w klatce piersiowej
  - pacjent jest zagrożony zakrzepicą żylną (zakrzepica żył głębokich) - np., jeśli wcześniej występowały zakrzepy.

Jeśli którekolwiek z powyższych dotyczy lub może dotyczyć pacjenta, **należy natychmiast poinformować o tym lekarza.**

Zachować szczególną ostrożność stosując NeoRecormon:
- **jeśli niedokrwistość nie ustępuje** pomimo leczenia epoetyną beta
- **jeśli występuje niedobór niektórych witamin z grupy B** (kwas foliowy lub witamina B_{12})
- **jeśli występuje bardzo wysokie stężenie glinu** we krwi
- **jeśli podwyższona jest liczba płytek krwi**
- **w przewlekłej niewydolności wątroby**
- **w przypadku padaczki**
- **jeśli doszło do wytworzenia się przeciwciał przeciwko erytropoetynie i wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej** (zmniejszone lub zahamowane wytwarzanie czerwonych krwinek) podczas uprzedniej ekspozycji na leki stymulujące erytropoezę. W takim przypadku nie należy przestawiać pacjenta na leczenie lekiem NeoRecormon.

Jeśli którekolwiek z powyższych dotyczy pacjenta**, należy poinformować o tym lekarza**.

W przypadku chorych na nowotwory, trzeba mieć świadomość, że NeoRecormon jest czynnikiem wzrostu komórek krwi i w niektórych sytuacjach może wywierać niekorzystny wpływ na nowotwór. W zależności od stanu klinicznego pacjenta preferowaną metodą leczenia może być przetoczenie krwi. Należy omówić to ze swoim lekarzem.

W przypadku chorych z przewlekłą chorobą nerek lekarz prowadzący sprawdzi stężenie hemoglobiny, ponieważ przekroczenie pewnego jej stężenia, może stwarzać problemy dla serca i naczyń krwionośnych oraz zwiększać ryzyko zgonu.

W przypadku pacjentów ze stwardnieniem naczyń nerkowych, jeszcze nie dializowanych, lekarz podejmie decyzję, czy ta metoda leczenia jest dla chorego odpowiednia, ponieważ nie można z całą pewnością wykluczyć prawdopodobieństwa przyspieszenia nasilenia choroby nerek.

Lekarz może zlecić wykonywanie regularnych badań krwi pacjentów w celu kontrolowania:
- **stężenia potasu**. Jeśli stężenie potasu jest duże lub się zwiększa, lekarz może ponownie rozważyć metodę leczenia
- **liczby płytek krwi**. Liczba płytek krwi może nieznacznie lub umiarkowanie zwiększać się w trakcie leczenia epoetyną, co może powodować zmiany w krzepliwości krwi.

W przypadku pacjentów z chorobą nerek poddawanych hemodializie, lekarz może zmodyfikować dawkę heparyny. Dzięki temu zapobiegnie się zatkaniu drenów układu dializacyjnego.

W przypadku pacjentów z chorobą nerek poddawanych hemodializie i narażonych na ryzyko zakrzepu przetoki, w przetoce (naczynie krwionośne używane do podłączania do systemu dializacyjnego) mogą powstawać skrzepy krwi (zakrzepy). Lekarz może zalecić przyjmowanie kwasu acetylosalicylowego lub modyfikację przetoki.

W przypadku pacjentów przygotowywanych do operacji z przetoczeniem własnej krwi, lekarz:
- sprawdzi, czy pacjent jest w stanie być dawcą krwi, szczególnie jeśli masa ciała jest mniejsza niż 50 kg
- sprawdzi, czy pacjent ma wystarczającą liczbę krwinek czerwonych (stężenie hemoglobiny wynosi co najmniej 11 g/dl)
- upewni się, że jednorazowo zostanie pobrane nie więcej niż 12% objętości krwi pacjenta.

Nie należy stosować leku NeoRecormon przy braku wskazań
Zastosowanie leku NeoRecormon u zdrowych osób może prowadzić do zwiększenia liczby krwinek i w wyniku tego, do zagęszczenia krwi. Następstwem tego mogą być zagrażające życiu powikłania ze strony serca lub naczyń krwionośnych.

Stosowanie innych leków
Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Ciąża i karmienie piersią
Nie ma dostatecznego doświadczenia w stosowaniu leku NeoRecormon u kobiet w ciąży lub w okresie karmienia piersią. Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn
Nie obserwowano wpływu leku na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych.

Ważna informacja o niektórych składnikach leku NeoRecormon
Lek NeoRecormon zawiera fenyloalaninę, która może być szkodliwa dla chorych na fenyloketonurię. W przypadku wystepowania fenyloketonurii **należy przedyskutować z lekarzem** stosowanie leku NeoRecormon.
NeoRecormon prawie nie zawiera jonów sodu.

3. JAK STOSOWAĆ LEK NEORECORMON

Leczenie lekiem NeoRecormon rozpoczynane jest przez lekarza, który ma doświadczenie w leczeniu występującej choroby. Pierwsza dawka leku podawana jest zazwyczaj pod kontrolą lekarza ze względu na możliwość wystąpienia reakcji alergicznych.

NeoRecormon może być wstrzykiwany przez przeszkoloną pielęgniarkę, lekarza lub inną osobę z personelu medycznego. Po przeszkoleniu, pacjent może sobie sam wstrzykiwać roztwór leku.

NeoRecormon w ampułkostrzykawce jest gotowy do użycia. Każda ampułkostrzykawka może zostać użyta wyłącznie do pojedynczego wstrzyknięcia. Nie wolno mieszać leku NeoRecormon z innymi lekami lub roztworami do wlewów.

Instrukcja dotycząca sposobu podawania leku
Przed użyciem umyć ręce!

1. **Wyjąć jedną ampułkostrzykawkę** z opakowania.
   Sprawdzić, czy roztwór w ampułkostrzykawce:
- jest **przezroczysty?**
- jest **bezbarwny?**
- jest **bez widocznych cząstek?**

  Jeśli odpowiedź na którekolwiek z powyższych pytań brzmi NIE, nie należy wykonywać wstrzyknięcia.
  Należy usunąć taką ampułkostrzykawkę i użyć inną.
  Jeśli odpowiedź na powyższe pytania brzmi **tak**, należy zdjąć ochronny kapturek z ampułkostrzykawki i przejść do punktu 2.

2. **Wyjąć jedną igłę** z opakowania, założyć ją na ampułkostrzykawkę i zdjąć nasadkę ochronną z igły.

3. **Usunąć powietrze z ampułkostrzykawki** i igły. W tym celu należy delikatnie uderzać w górną część ampułkostrzykawki. W ten sposób wszystkie pęcherzyki powietrza przemieszczą się ku górze. Następnie należy trzymać ampułkostrzykawkę pionowo z igłą skierowaną ku górze i delikatnie przesuwać tłok. Przesuwać tłok do momentu, aż w ampułkostrzykawce pozostanie tylko przepisana ilość roztworu leku NeoRecormon.

4. **Przetrzeć skórę w miejscu wstrzyknięcia** wacikiem z alkoholem. Utworzyć fałd skóry, chwytając ją pomiędzy kciuk i palec wskazujący.

5. **Trzymając ampułkostrzykawkę w pobliżu igły wbić igłę** w fałd skóry szybkim, energicznym ruchem. Wstrzyknąć roztwór leku NeoRecormon. Szybko usunąć igłę i ucisnąć miejsce wstrzyknięcia suchym, jałowym gazikiem.

Dawkowanie leku NeoRecormon
Dawka leku NeoRecormon zależy od rodzaju choroby, drogi wstrzyknięcia (podskórnie lub dożylnie) oraz od masy ciała. Lekarz zaleci odpowiednią dawkę.

- **Objawowa niedokrwistość spowodowana przewlekłą chorobą nerek**

Roztwór leku można podać podskórnie lub dożylnie. Jeśli roztwór leku podawany jest dożylnie, wstrzyknięcie powinno trwać ponad 2 minuty, np. u pacjentów hemodializowanych można podać lek przez przetokę tętniczo-żylną pod koniec dializy.
U pacjentów nie wymagających jeszcze hemodializy lek zazwyczaj podaje się podskórnie.

Leczenie lekiem NeoRecormon składa się z dwóch faz:

a) Korygowanie anemii
Dawka początkowa przy podawaniu podskórnym wynosi 20 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu.
Po 4 tygodniach, po wykonaniu badań kontrolnych, jeśli odpowiedź na leczenie jest niezadowalająca, dawka może być zwiększona do 40 j.m./kg mc. 3 razy w tygodniu. W razie potrzeby można kontynuować zwiększanie dawki w miesięcznych odstępach.
Dawkę tygodniową można podzielić na dawki podawane codziennie.
Dawka początkowa przy podawaniu dożylnym wynosi 40 j.m./kg masy ciała 3 razy w tygodniu.
Po 4 tygodniach, po wykonaniu badań kontrolnych, jeśli odpowiedź na leczenie jest niezadowalająca, dawka może być zwiększona do 80 j.m./kg m.c. 3 razy w tygodniu. W razie potrzeby można kontynuować zwiększanie dawki w miesięcznych odstępach.
Dla podawania podskórnego lub dożylnego maksymalna dawka nie powinna przekraczać 720 j.m. na 1 kilogram masy ciała tygodniowo.

b) Podtrzymywanie właściwej liczby krwinek czerwonych
Dawka podtrzymująca: kiedy liczba krwinek czerwonych osiągnie wymagany poziom, dawkę redukuje się do połowy wartości stosowanej w trakcie korygowania anemii. Dawkę tygodniową można podać w jednym wstrzyknięciu raz w tygodniu lub podzielić na 3 lub 7 podań w tygodniu. Jeżeli liczba krwinek czerwonych jest stabilna po podaniu raz w tygodniu, możliwe jest podawanie raz na dwa tygodnie. W tym wypadku może być konieczne zwiększenie dawki.
Co 1 lub 2 tygodnie ustala się indywidualną dawkę podtrzymującą.
U dzieci należy stosować zalecany wyżej schemat dawkowania. Wyniki badań klinicznych u dzieci wskazują, że dawka lecznicza leku NeoRecormon jest na ogół tym większa im młodszy jest pacjent. Leczenie lekiem NeoRecormon jest zwykle długotrwałe. Niemniej jednak można je przerwać, w razie konieczności w każdej chwili.

- **Niedokrwistość wcześniaków**

Roztwór leku podaje się podskórnie.

Dawka początkowa wynosi 250 j.m. na wstrzyknięcie na każdy 1 kg masy ciała noworodka, trzy razy w tygodniu.

Leczenie lekiem NeoRecormon należy rozpocząć tak szybko, jak to możliwe, najlepiej do 3 dnia życia noworodka. Korzyści z podania leku NeoRecormon u wcześniaków, którym wcześniej przetoczono krew, prawdopodobnie będą mniejsze niż u dzieci, którym krwi nie przetaczano.

Leczenie powinno trwać 6 tygodni.

- **Dorośli pacjenci z objawową niedokrwistością, poddawani chemioterapii z powodu choroby nowotworowej**

Roztwór leku podaje się podskórnie.

Lekarz może rozpocząć leczenie lekiem NeoRecormon, jeśli stężenie hemoglobiny wynosi 10 g/dl lub jest mniejsze. Po rozpoczęciu leczenia stężenia hemoglobiny będzie utrzymywane w zakresie 10 do 12 g/dl.

Początkowa tygodniowa dawka leku wynosi 30 000 j.m. Można ją podać w jednym wstrzyknięciu raz na tydzień lub podzielić na 3-7 dawek. **Lekarz zaleci regularne pobieranie próbek krwi.** W zależności od wyników badania krwi lekarz może zlecić zwiększenie lub zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania leku. Stężenie hemoglobiny nie powinno przekraczać wartości 12 g/dl .

Leczenie powinno być kontynuowane do 4 tygodni od zakończenia chemioterapii.

Maksymalna dawka nie powinna być większa niż 60 000 j.m. na tydzień.

- **Pacjenci, u których planuje się pobranie własnych krwinek czerwonych przed zabiegiem chirurgicznym.**

Roztwór leku podaje się dożylnie przez ponad 2 minuty lub podskórnie.

Dawka leku NeoRecormon zależy od stanu chorego, od liczby krwinek czerwonych oraz od ilości krwi, jaka będzie pobrana przed zabiegiem chirurgicznym.

Dawka leku ustalona przez lekarza będzie podawana dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Jeśli pobiera się krew, NeoRecormon należy podać pod koniec pobierania krwi.

Maksymalna dawka nie powinna być większa niż
- przy podawaniu dożylnym: 1600 j.m. na każdy 1 kg masy ciała na tydzień
- przy podawaniu podskórnym: 1200 j.m. na każdy 1 kg masy ciała na tydzień.

W przypadku zastosowania większej niż zalecana dawki leku NeoRecormon
Nie wolno zwiększać dawki leku zaleconej przez lekarza. W przypadku wrażenia, że wstrzyknięto zbyt dużą dawkę leku, należy zwrócić się do lekarza. Jest mało prawdopodobne, aby zaszkodziło to pacjentowi. Nie obserwowano objawów zatrucia nawet wtedy, gdy stężenie leku w surowicy pacjenta było bardzo duże.

W przypadku pominięcia dawki leku NeoRecormon
W przypadku pominięcia dawki lub wstrzyknięcia zbyt małej dawki leku, należy zwrócić się do lekarza.

Nie należy przyjmować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

W razie wątpliwości związanych ze stosowaniem leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, NeoRecormon może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Działania niepożądane mogące wystąpić u każdego pacjenta

- **U większości chorych dochodzi do obniżenia stężenia żelaza we krwi.** Prawie wszystkim chorym zaleca się stosowanie suplementacji żelaza w trakcie leczenia lekiem NeoRecormon.
- **Rzadko mogą wystąpić reakcje alergiczne lub odczyny skórne**, takie jak wysypka lub pokrzywka, świąd lub odczyn w miejscu wstrzyknięcia.
- **Bardzo rzadko występowały ciężkie postaci reakcji alergicznych**, szczególnie bezpośrednio po podaniu leku. Należy je leczyć natychmiast. Jeśli wystąpi **świszczący oddech lub trudności w oddychaniu; obrzęk języka, twarzy lub gardła, lub obrzęk w miejscu wstrzyknięcia; jeśli chory ma zawroty głowy lub zemdlał, lub miał zapaść (wstrząs), należy natychmiast poinformować lekarza.**
- **Bardzo rzadko, szczególnie na początku leczenia, występują objawy grypopodobne. Obejmują one** gorączkę, dreszcze, bóle głowy, bóle kończyn, bóle kości i(lub) ogólne złe samopoczucie. Objawy te są zazwyczaj łagodne lub o umiarkowanym nasileniu i ustępują po kilku godzinach lub kilku dniach.

Dodatkowe działania niepożądane u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (niedokrwistość nerkopochodna)

- **Wzrost ciśnienia tętniczego krwi, nasilenie istniejącego wcześniej nadciśnienia tętniczego oraz bóle głowy** są najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi. Lekarz zaleci regularną kontrolę ciśnienia tętniczego krwi, szczególnie na początku leczenia. Lekarz może podjąć leczenie podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi środkami farmakologicznymi lub czasowo zaprzestać podawania leku NeoRecormon.
- **Należy natychmiast poinformować lekarza**, jeśli wystąpią **bóle głowy, szczególnie nagłe, przeszywające migrenowe bóle głowy, zaburzenia świadomości, zaburzenia mowy, niestabilny chód, napad drgawkowy lub drgawki.** Mogą to być oznaki znacznie podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi (przełomu nadciśnieniowego), nawet jeśli ciśnienie tętnicze krwi jest prawidłowe lub niskie. Wymaga to natychmiastowego leczenia.
- **U pacjentów ze skłonnością do niskiego ciśnienia tętniczego krwi lub z powikłaniami w obrębie przetoki tętniczo-żylnej** może dojść do powstania zakrzepu przetoki (skrzepy krwi w naczyniu używanym do podłączenia do układu dializacyjnego).
- **Bardzo rzadko u chorych występuje przemijający wzrost stężenia potasu lub fosforanów** we krwi. Stany te będą leczone przez lekarza.
- **Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną**, w tym, w pojedynczych przypadkach, lekiem NeoRecormon **obserwowano występowanie wybiórczej aplazji czerwonokrwinkowej (ang. PRCA – Pure Red Cell Aplasia) wywołanej obecnością przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie.** PRCA oznacza, że organizm przestaje produkować lub produkuje w ograniczonej liczbie krwinki czerwone. To prowadzi do ciężkiej niedokrwistości, do obajwów której należą niezwykle silnie wyrażona męczliwość i brak energii. Jeśli organizm pacjenta wytwarza przeciwciała neutralizujące, lekarz przerwie terapię lekiem NeoRecormon i określi najlepsze postępowanie w leczeniu występującej u pacjenta niedokrwistości.

Dodatkowe działania niepożądane u dorosłych chorych poddawanych chemioterapii z powodu choroby nowotworowej

- Czasami może wystąpić **wzrost ciśnienia tętniczego krwi i bóle głowy**. Lekarz może podjąć leczenie podwyższonego ciśnienia tętniczego krwi środkami farmakologicznymi.
- Obserwowano **zwiększenie częstości występowania zakrzepów krwi.**

Dodatkowe działania niepożądane u pacjentów, u których planuje się pobranie własnych krwinek czerwonych przed zabiegiem chirurgicznym

- Obserwowano **nieznaczne zwiększenie częstości występowania zakrzepów krwi.**

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane nie wymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK NEORECORMON

- Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.
- Nie należy stosować leku NeoRecormon po upływie terminu ważności zamieszczonego na opakowaniu.
- Przechowywać ampułkostrzykawki w oryginalnym opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
- Ampułkostrzykawka może zostać wyjęta z lodówki i pozostawiona w temperaturze pokojowej (nie wyższej niż 25 ^{o}C) jednorazowo na okres nie dłuższy niż 3 dni.
- Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek NeoRecormon

- Substancją czynną leku jest epoetyna beta. Jedna ampułkostrzykawka zawiera albo 500, 1 000, 2 000, 3 000, 4 000, 5 000, 6 000, 10 000, 20 000 albo 30 000 j.m. (jednostek międzynarodowych) epoetyny beta w 0,3 ml lub w 0,6 ml wody do wstrzykiwań.
- Inne składniki leku to mocznik, sodu chlorek, polisorbat 20, sodu diwodorofosforan dwuwodny, disodu fosforan dwunastowodny, wapnia chlorek dwuwodny, glicyna, L-leucyna, L-izoleucyna, L-treonina, L-kwas glutaminowy i L-fenyloalanina.

Jak wygląda lek NeoRecormon i co zawiera opakowanie

Bezbarwny, przezroczysty do lekko opalizującego roztwór.

NeoRecormon jest dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań. Wielkość opakowania 1, 4 lub 6 ampułkostrzykawek z odpowiednio 1, 4 lub 6 igłami.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Podmiot odpowiedzialny:
Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

Wytwórca:
Roche Diagnostics GmbH
Sandhofer Str. 116
68305 Mannheim
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego.

België/Belgique/Belgien
N.V. Roche S.A.
Tél/Tel: +32 (0) 2 525 82 11

България
Рош България ЕООД
Тел: +359 2 818 44 44

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 46 40 50 00

Ireland
Roche Products (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0) 1 469 0700

Ísland
Roche a/s
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Luxembourg/Luxemburg
(Voir/siehe Belgique/Belgien)

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

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 - 7 039831

Lietuva
UAB "Roche Lietuva"
Tel: +370 5 2546799

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

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMEA) http://www.emea.europa.eu/