

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Приложено към разрешение за употреба № 13469/07.07.20	
699/10.06.08	<i>M. M. M.</i>

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Neo Recormon® 20 000 IU powder and solvent for solution for injection in cartridge
 Нео Рекормон 20 000 IU прах и разтворител за инжекционен разтвор в патрон

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един патрон съдържа 20000 международни единици (IU), съответстващи на 166 µg ероетин бета* (рекомбинантен човешки еритропоетин) под формата на прах за инжекционен разтвор и 1ml разтворител (вода за инжекции с бензилов алкохол и бензалкониев хлорид като консерванти).

*Произведен посредством рекомбинантна ДНК технология в клетъчна линия от овариални клетки на китайски хамстер.

За помощните вещества, виж б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Външен вид - прозрачен безцветен до слабо опалесцентен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

- Лечение на анемия, свързана с хронична бъбречна недостатъчност (бъбречна анемия) при пациенти на диализа.
- Лечение на симптоматична бъбречна анемия при пациенти, които още не са на диализа.
- Профилактика на анемия при недоносени деца с тегло при раждането от 750 до 1500 g и гестационна възраст под 34 седмици
- Лечение на *симптоматична анемия при възрастни пациенти със солидни тумори, които се лекуват с химиотерапия.*
- Лечение на *симптоматична анемия при възрастни пациенти с мултипен миелом, ниска степен на неходжкинов лимфом или хронична лимфоцитна левкемия, които имат относителен недостиг на еритропоетин и получават противотуморно лечение. Недостигът се определя като несъответстващо ниско ниво на серумен еритропоетин по отношение на степента на анемия.*
- Повишаване на добива на автоложна кръв от пациенти в програма за вземане на кръв. Употребата му при това показание трябва да бъде съобразена със съобщенията за повишен риск от тромбоемболични събития. Лечението трябва да се прилага само при пациенти с умерена анемия (Hb 10-13 g/dl [6.21 mmol/L – 8.07 mmol/L], без недостиг на желязо) ако не са възможни кръвоконсервиращи процедури или те са недостатъчни



при планирана голяма операция, изискваща голям обем кръв (4 или повече единици кръв за жените или 5 или повече единици за мъжете).

4.2. Дозировка и метод на приложение

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

Лечение на анемични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Приготвеният разтвор може да се прилага подкожно или интравенозно. При интравенозно приложение разтворът трябва да се инжектира в продължение на приблизително 2 минути, напр. при пациенти на хемодиализа през артерио-венозната фистула в края на диализата.

При пациенти, които не са на диализа, винаги трябва да се предпочита подкожното приложение, за да се избегне пунктирането на периферни вени.

Целта на лечението е увеличение на хематокрита до 30-35%, като седмичното увеличение трябва да бъде най-малко 0.5 об%. Не трябва да се надхвърля стойност от 35%.

При наличие на хипертония или сърдечносъдово, мозъчно-съдово или периферно съдово заболяване седмичното увеличение на хематокрита и таргетния хематокрит трябва да се определят индивидуално, като се има предвид клиничната картина. При някои пациенти оптималният хематокрит може да бъде под 30%.

Лечението с NeoRecorpton се разделя на два етапа.

1. Коригираща фаза

- Подкожно приложение

Началната доза е 3 x 20 IU/kg телесно тегло на седмица. Дозировката може да се увеличава през 4 седмици с 3 x 20 IU/kg и седмица, ако увеличението на хематокрита не е адекватно (< 0.5% на седмица).

Седмичната доза може също да се раздели на дневни дози.

- Интравенозно приложение

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

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

2. Поддържаща фаза

За да се поддържа хематокрита между 30 и 35%, дозата първоначално се намалява на половина от прилаганото преди това количество. След това дозата се приспособява на интервали от една или две седмици индивидуално за пациента (поддържаща доза).

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

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

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

Профилактика на анемия при недоносени деца

Разтворът се прилага подкожно в дози 3 x 250 IU/kg т.т. на седмица. Лечението с NeoRescomon трябва да започне колкото е възможно по-рано, за предпочитане към 3-ия ден от живота. Малко е вероятно недоносените деца, на които вече е била прелята кръв преди началото на лечение с NeoRescomon, да получат такава полза, както децата без кръвопреливане. Лечението трябва да продължи 6 седмици.

Лечение на симптоматична анемия при пациенти със солидни тумори

Разтворът се прилага подкожно, като седмичната доза може да бъде разделена на 3 до 7 единични дози.

Лечението с NeoRescomon е показано, ако стойността на хемоглобина е ≤ 11 g/dl (6.83 mmol/l). Препоръчваната начална доза е 450 IU/kg телесно тегло за седмица.

Нивото на хемоглобина не трябва да надвишава 13 g/dl (8.07 mmol/l) (виж раздел 5.1).

Ако след 4 седмици пациентът не покаже задоволителен отговор по отношение на стойностите на хемоглобина, тогава дозата трябва да се удвои. Лечението трябва да продължи до 3 седмици след края на химиотерапията.

Ако хемоглобинът се понижи с повече от 1 g/dl (0.63 mmol/l) през първия цикъл на химиотерапията въпреки едновременното лечение с NeoRescomon, по-нататъшното лечение може да не бъде ефективно.

След достигане на терапевтичната цел при отделния пациент, дозата трябва да се намали с 25 до 50%, за да се поддържа това ниво на хемоглобина. Ако е необходимо, дозата може да се намали още, за да е сигурно, че нивото на хемоглобина няма да надмине 13 g/dl.

Ако хемоглобинът се повиши с повече от 2 g/dl (1.3 mmol/l) за 4 седмици, дозата трябва да се намали с 25 до 50%.



Лечение на симптоматична анемия при пациенти с мултиплен миелом, ниска степен на неходжкинов лимфом или хронична лимфоцитна левкемия
Пациентите с мултиплен миелом, неходжкинов лимфом или хронична лимфоцитна левкемия трябва да имат относителен недостиг на еритропоетин. Недостигът се определя като несъответстващо ниско ниво на серумен еритропоетин по отношение на степента на анемия:

ниво на серумен еритропоетин ≤ 100 mU/ml при хемоглобин > 9 до < 10 g/dl (> 5.58 до < 6.21 mmol/l)

ниво на серумен еритропоетин ≤ 180 mU/ml при хемоглобин > 8 до ≤ 9 g/dl (> 4.96 до < 5.58 mmol/l)

ниво на серумен еритропоетин ≤ 300 mU/ml при хемоглобин ≤ 8 g/dl (≤ 4.96 mmol/l).

Горните стойности трябва да се измерят най-малко 7 дни след последното кръвопреливане и последния цикъл на цитотоксичната химиотерапия.

Приготвеният разтвор се прилага подкожно. Седмичната доза може да се даде в една инжекция на седмица или в разделени дози 3 до 7 пъти седмично. Препоръчаната начална доза е 450 IU/kg телесно тегло за седмица.

Нивото на хемоглобина не трябва да надвишава 13 g/dl (8.07 mmol/l (виж раздел 5.1).

Ако след 4-седмично лечение стойностите на хемоглобина са се повишили с най-малко 1 g/dl (0.62 mmol/l), трябва да се продължи с тази доза. Ако стойностите на хемоглобина не са се повишили с най-малко 1 g/dl (0.62 mmol/l), може да се обмисли повишаване на дозата до 900 IU/kg телесно тегло, приложена в разделени дози 2 до 7 пъти седмично. Ако след 8-седмично лечение стойностите на хемоглобина не са се повишили с най-малко 1 g/dl (0.62 mmol/l), малко е вероятно да се получи отговор и лечението трябва да се прекрати.

Клиничните изпитвания са показали, че отговорът на лечението с epoetin beta се забавя с около 2 седмици при пациенти с хронична лимфоцитна левкемия в сравнение с болни с мултиплен миелом, неходжкинов лимфом и солидни тумори. Лечението трябва да продължи до 4 седмици след края на химиотерапията.

Максималната доза не трябва да надхвърля 900 IU/kg телесно тегло за седмица.

Ако хемоглобинът се повиши с повече от 1 g/dl (0.62 mmol/l) за 2 седмици, дозата на NeoRecorpon трябва да се намали наполовина. Ако стойностите на хемоглобина надхвърлят 13 g/dl (8.07 mmol/l), лечението с NeoRecorpon трябва да се прекъсне до достигане на стойност ≤ 12 g/dl (7.45 mmol/l). След това лечението трябва да се поднови с 50% от дозата от предишната седмица.

Лечението трябва да започне отново, ако недостигът на еритропоетин е най-вероятната причина за анемията.

Лечение за увеличаване количеството на автоложната кръв

Разтворът се прилага интравенозно за приблизително 2 минути или подкожно.



NeoRecormon се прилага два пъти седмично в продължение на 4 седмици. В случаите когато хематокритът на пациента позволява вземане на кръв, т.е. хематокритът е $\geq 33\%$, NeoRecormon се прилага в края на вземането на кръв. През целия период на лечение не трябва да се надхвърля хематокрит от 48%.

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

1. Необходимото количество кръв, което трябва да се вземе предварително, зависи от очакваните кръвни загуби, евентуалното използване на кръвоконсервиращи процедури и физикалното състояние на болния.

Това количество трябва да бъде количеството, което се очаква, че ще бъде достатъчно, за да се избегне преливането на хомоложна кръв.

Необходимото количество на предварително взетата кръв се изразява в единици, като една единица в номограмата е еквивалентна на 180 мл червени кръвни клетки.

2. Способността да се даде кръв зависи предимно от кръвния обем на пациента и от изходния хематокрит. Двата показателя определят ендогенния резерв на червени кръвни клетки, който може да се изчисли по следната формула:

Ендогенен резерв на червени кръвни клетки = кръвен обем [ml] x (PCV – 33) : 100

Жени: кръвен обем [ml] = 41 [ml/kg] x телесно тегло [kg] + 1200 [ml]

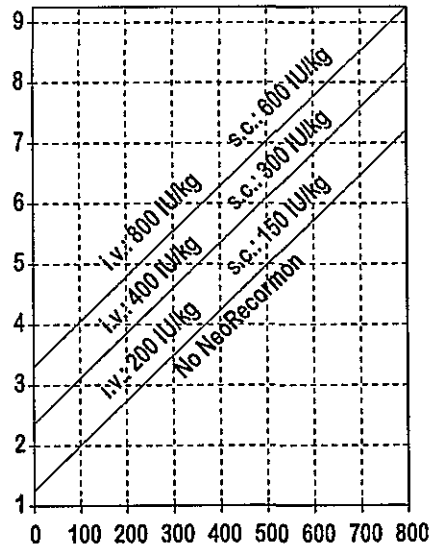
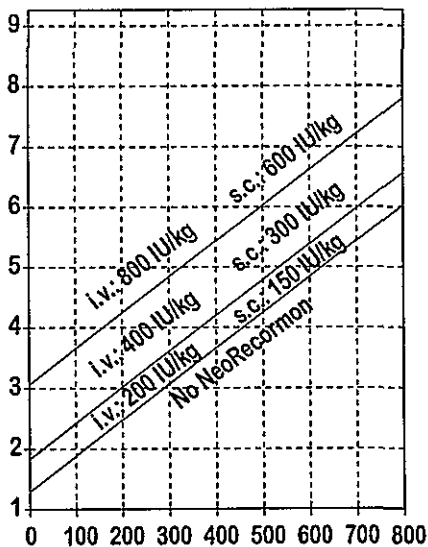
Мъже: кръвен обем [ml] = 44 [ml/kg] x телесно тегло [kg] + 1600 [ml]

(телесно тегло ≥ 45 кг)

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

Жени
Необходимо количество взета кръв
[единици]

Мъже
Необходимо количество взета кръв
[единици]



Ендогенен резерв на червени кръвни клетки [ml] Ендогенен резерв на червени кръвни клетки [ml]

Така определената единична доза се прилага два пъти седмично в продължение на 4 седмици. Максималната доза не трябва да надхвърля 1600 IU/kg т.т. за седмица при интравенозно приложение и 1200 IU/kg т.т. за седмица при подкожно приложение.

4.3. Противопоказания

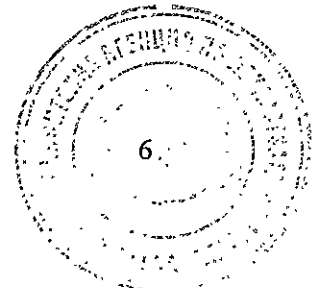
NeoroComon не трябва да се прилага при лошо контролирана хипертония и известна свръхчувствителност към лекарственото вещество или някои от помощните вещества.

При показанието “увеличаване на добива на автоложна кръв” NeoroComon не трябва да се прилага при пациенти, които един месец преди лечението са имали миокарден инфаркт или инсулт, пациенти с нестабилна стенокардия или пациенти с риск от тромбоза на дълбоките вени, като болни с анамнеза за тромбоемболична болест.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

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

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



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

Пациенти, които са развили анти-еритропоетинови антитела и чиста аплазия на червените кръвни клетки по време на лечение с друг еритропоетинов продукт не трябва да преминават на лечение с NeoRecormon поради възможност за кръстосана реактивност на антителата към всички еритропоетинови субстанции.

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

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

Ефекти върху туморния растеж

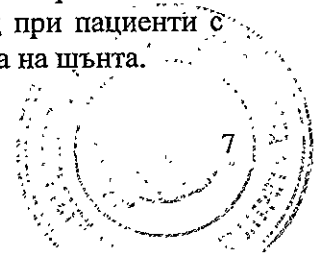
Епоетините представляват растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетиновите рецептори може да са експресирани върху повърхността на различни туморни клетки. Както при всички растежни фактори, съществува загриженост, че епоетините може да стимулират растежа на всеки вид злокачествени образувания. Две контролирани клинични изпитвания, при които епоетини са прилагани при пациенти с различни ракови заболявания, включително рак на главата и шията, както и рак на гърдата, са показали необяснимо повишение на смъртността.

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

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

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

Ранна ревизия на шънта и профилактика на тромбозата чрез прилагане на ацетилсалицилова киселина например трябва да се има предвид при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, изложени на риск от тромбоза на шънта.



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

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

- само пациенти с хематокрит $\geq 33\%$ (хемоглобин ≥ 11 g/dl [6.83 mmol/l]) трябва да дават кръв;
- трябва да се обърне специално внимание на пациенти с тегло под 50 кг;
- единичният обем взета кръв не трябва да надхвърля приблизително 12% от изчисления кръвен обем на пациента.

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

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

NeoRescomon в предварително напълниле спринцовки съдържа до 0.3 mg фенилаланин във всяка спринцовка като помощно вещество. Това трябва да се има предвид при пациенти с тежка форма на фенилкетонурия.

4.5. Взаимодействия с други лекарства и други форми на взаимодействие

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

Опитите с животни са показали, че ероетин beta не повишава миелотоксичността на цитостатиците като етопозид, цисплатина, циклофосфамид и флуороурацил.

4.6. Бременност и кърмене

Проучванията върху животни не са показали тератогенен ефект на ероетин beta при схеми на лечение, които не водят до нефизиологично висок хематокрит. Не е събран достатъчно клиничен опит от бременността и кърменето при човека, но потенциалният риск изглежда е минимален при терапевтични условия.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са наблюдавани ефекти върху способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

Въз основа на резултати от клинични изпитвания, включващи 1725 пациенти, се очаква приблизително 8% от болните, лекувани с NeoRecorpton, да получат нежелани реакции. Нежеланите ефекти по време на лечение с NeoRecorpton – са наблюдавани предимно при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност или злокачествен процес като основно заболяване и се състоят най-често в повишаване на артериалното налягане или влошаване на съществуваща хипертония и главоболие.

- **Сърдечносъдова система**

- Анемични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Най-честата нежелана реакция по време на лечение с NeoRecorpton е повишаване на артериалното налягане или влошаване на налична хипертония, особено при бързо покачване на хематокрита. Това повишаване на артериалното налягане може да се лекува с лекарства. Ако повишенията на артериалното налягане не могат да се контролират с медикаментозно лечение, препоръчва се временно прекъсване на лечението с NeoRecorpton. Препоръчва се редовно проследяване на артериалното налягане, особено в началото на лечението, включително между сеансите на диализа. Може да възникнат хипертонични кризи с енцефалопатия-подобни симптоми (напр. главоболие и объркано състояние, сензомоторни нарушения – като нарушения на речта или нарушение на походката – до тонично-клонични гърчове), включително и при пациенти с иначе нормално или ниско артериално налягане. Това изисква незабавно внимание на лекар и интензивни медицински грижи. Особено внимание трябва да се обърне на внезапна пронизваща мигреноподобна болка като възможен предупредителен сигнал.

- Пациенти със солидни тумори, мултиплен миелом, неходжкинов лимфом или хронична лимфоцитна левкемия

Понякога може да се повиши артериалното налягане, което може да се лекува с лекарства. Поради това се препоръчва да се проследява артериалното налягане, особено в началната фаза на лечение. Понякога може да се появи и главоболие.

- **Кръв**

- Анемични пациенти с хронична бъбречна недостатъчност

Може да възникнат шънтови тромбози, особено при пациенти, които имат тенденция към хипотония или чиято артериовенозна фистула показва усложнения (напр. стенози, аневризми) виж раздел 4.4. В повечето случаи се наблюдава спадане на стойностите на серумния феритин едновременно с увеличаване на хематокрита. Поради това се препоръчва перорална заместителна терапия с желязо по 200-300 mg Fe²⁺ дневно при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l или сатурация на трансферин под 20%. Освен това в отделни случаи са наблюдавани преходни повишения на нивата на серумния калий и фосфатите. Тези показатели трябва да се проследяват редовно.

В много редки случаи се появяват неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела със или без чиста аплазия на червените кръвни клетки (PRCA) по време

на гHuEPO терапия. При диагностициране на PRCA лечението с еритропоетин трябва да се преустанови и пациентите трябва да преминат към друга еритропоетинова субстанция.

- Недоносени деца

В повечето случаи се наблюдава понижаване на нивата на феритина. Поради това трябва да се започне перорално лечение с желязо с 2 mg Fe²⁺ дневно колкото е възможно по-рано (най-късно до ден 14 от живота). Дозирането на желязото трябва да се променя според серумните нива на феритина. Ако серумният феритин е под 100 µg/l или ако има други признаци на желязен дефицит, приложението на Fe²⁺ трябва да се повиши до 5-10 mg Fe²⁺ дневно. Терапията с желязо трябва да продължи до изчезване на признаците на желязен дефицит.

- Пациенти със солидни тумори, мултиплен миелом, неходжкинов лимфом или хронична лимфоцитна левкемия

При някои пациенти се наблюдава понижаване на показателите на серумното желязо. Поради това се препоръчва перорална заместителна терапия с желязо по 200-300 mg Fe²⁺ дневно при всички пациенти със стойности на серумния феритин под 100 µg/l или сатурация на трансферин под 20%. При пациенти с мултиплен миелом, неходжкинов лимфом или хронична лимфоцитна левкемия със сатурация на трансферин под 25% е прилагано също и 100 mg Fe³⁺ дневно интравенозно. Клиничните изпитвания са показали по-висока честота на тромбоемболични събития при пациентите с рак, лекувани с NeoRecormon, в сравнение с нелекувани контроли или плацебо. *При пациенти, лекувани с NeoRecormon, тази честота е 5.9% срещу 4.2% при контролите. Това не е свързано с повишение на смъртността поради тромбоемболизъм в сравнение с контролите.*

- Пациенти с предварително вземане на автоложна кръв

При пациенти в програмата с предварително вземане на кръв се съобщава за слабо повишена честота на тромбоемболични събития. Причинно-следствена връзка с лечението с NeoRecormon обаче не е могло да се установи.

Тъй като има данни за временен дефицит на желязо, всички пациенти трябва да се лекуват перорално с 300 mg Fe²⁺ дневно от началото на лечението с NeoRecormon до нормализиране на стойностите на феритина. Ако въпреки пероралната заместителна терапия се развие дефицит на желязо (феритин под или равен на 20 µg/l или сатурация на трансферин под 20%), трябва да се помисли за допълнително интравенозно приложение на желязо.

• Други

Рядко може да се появят кожни реакции като обрив, сърбеж, уртикария или реакции на мястото на инжектиране. В отделни случаи са наблюдавани анафилактични реакции. При контролирани клинични изпитвания обаче не е намерена повишена честота на реакциите на свръхчувствителност.

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

По-долу са показани случаите на нежелани ефекти по време на клиничните изпитвания, класифицирани по показания, за които се счита, че са свързани с лечението с NeoRecormon:

Област на показание	Система на организма	Нежелана лекарствена реакция	Честота
Бъбречна анемия			
	Съдови нарушения	Хипертония	Чести (>1%, <10%)
	Съдови нарушения	Хипертонична криза	Нечести (>0.1%, <1%)
	Нервна система	Главоболие	Чести (>1%, <10%)
	Кръв и лимфна система	Тромбоцитоза	Много редки (<0.01%)
	Кръв и лимфна система	Шънтова тромбоза	Редки (>0.01%, <0.1%)
Анемия в онкологията			
	Съдови нарушения	Хипертония	Чести (>1%, <10%)
	Нарушения на нервната система	Главоболие	Нечести (>0.1%, <1%)
	Нарушения на кръвта и лимфна система	Тромбоемболично събитие	Чести (>1%, <10%)
Програма за предварително вземане на автоложна кръв			
	Нарушения на нервната система	Главоболие	Чести (>1%, <10%)

4.9. Предозиране

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

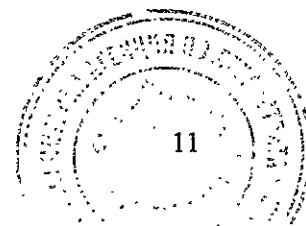
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

Фармако-терапевтична група: антианемично средство; АТС код: B03XA 01

Epoetin beta е идентичен по аминокиселинен и въглехидратен състав с еритропоетина, който е изолиран от урината на пациенти с анемия.

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



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

In vitro е наблюдавано повишено инкорпориране на ^3H -тимидин в еритроидни ядрени клетки от далак (култура от миши клетки от далак) след инкубиране с ероетин бета.

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

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

Еритропоетин е растежен фактор, който стимулира предимно продукцията на червени кръвни клетки. Еритропоетинови рецептори се намират също и върху повърхността на някои злокачествени клетъчни линии. Няма достатъчно информация, за да се установи дали употребата на продукти, съдържащи еритропоетин, с времето имат нежелан ефект върху прогресирането на тумора или върху преживяемостта без прогресиране.

Две изследвания са проучвали действието на еритропоетините върху преживяемостта и/или прогресирането на тумора при по-високи нива на хемоглобина.

При едно рандомизирано, плацебо-контролирано проучване с прилагане на ероетин алфа при 939 пациентки с метастазирал рак на гърдата, с опит да се поддържат нива на хемоглобина между 12 и 14 g/d, на четвъртия месец, честотата на смърт, която може да се дължи на прогресиране на заболяването, е била по-висока (6% срещу 3%) при жените, получавали ероетин алфа. Общата смъртност е била значително по-висока в групата с ероетин алфа.

При друго плацебо-контролирано клинично изпитване с прилагане на ероетин бета при 351 пациенти с рак на главата и шията изпитваното лекарство е прилагано за поддържане на нива на хемоглобина от 14 g/dl при жените и 15 g/dl при мъжете. Преживяемостта без локорегионално прогресиране е била значително по-кратка при пациентите, получаващи ероетин бета. Резултатите от това изследване се замъгляват от дисбаланса между групите с различно лечение, особено по отношение на туморната локализация, статуса на тютюнопушене и хетерогенността на изследваната популация.

Освен това, няколко други клинични изпитвания са показали тенденция към подобрене на преживяемостта, което показва, че ероетин няма отрицателен ефект върху прогресирането на тумора.



В много редки случаи са наблюдавани неутрализиращи анти-еритропоетинови антитела със или без чиста аплазия на червените кръвни клетки (PRCA) по време на rHuEPO терапия.

5.2. Фармакокинетични свойства

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

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

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

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват специален риск за човека въз основа на конвенционалните изследвания на токсичността върху основните системи на организма, токсичността след многократно приложение, генотоксичността и репродуктивната токсичност.

Изследване на канцерогенността с хомоложен еритропоетин на мишки не е показало признаци на пролиферативен или туморогенен потенциал.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Прах: Urea, sodium chloride, polysorbate 20, sodium dihydrogen phosphate, sodium monohydrogen phosphate, calcium chloride, glycine, leucine, isoleucine, threonine, glutamic acid, phenylalanine.

Разтворител: benzyl alcohol, benzalkonium chloride, water for injections.

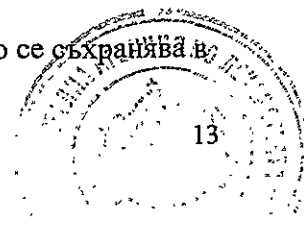
6.2. Несъвместимости

Патроните на NeoRecomton трябва да се използват само с Recco-Pep.

6.3. Срок на годност

2 години.

Приготвеният разтвор е стабилен в продължение на един месец, ако се съхранява в хладилник.



6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява при температура от + 2 до +8°C (в хладилник).

Опаковката трябва да се съхранява във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

За целите на амбулаторната употреба пациентът може да извади от хладилника патрона, който още не е вкаран в Resco-Pen, и да го съхранява на стайна температура (до 25°C) еднократно за период от най-много 5 дни.

След вкарване в Resco-Pen, охлаждането може да се прекъсне само за приложение на продукта.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Тази форма на NeoRescomon се произвежда в опаковки, съдържащи един или три двукамерни патрони за Resco-Pen, които са направени от стъкло тип I. Предният диск е направен от гумен материал, а запушалките от тефлонизиран гумен материал.

Не всички размери на опаковките може да се продават на пазара.

6.6. Инструкции за употреба, работа с продукта и изхвърлянето му

Тази опаковка на NeoRescomon представлява двукамерен патрон, съдържащ прах за инжекционен разтвор и консервиращ разтворител. Готовият за употреба разтвор се приготвя чрез вкарване на патрона в Resco-Pen. Преди това към Resco-Pen трябва да се прикрепи игла. Може да се инжектират само разтвори, които са бистри или слабо опалесциращи, безцветни и практически несъдържащи видими твърди частици.

Моля спазвайте указанията за употреба, които се представят с Resco-Pen.

Всеки неупотребен продукт или отпадъчен материал трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

РОЩ България ЕООД, ул."Бяло поле" 16, 1618 София, България.

8. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР В Р. БЪЛГАРИЯ

20040165

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

16.04.2004г.

10. ДАТА НА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА

Март 2006г.

