

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

NeoRecormon 500 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce  
NeoRecormon 2 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce  
NeoRecormon 3 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce  
NeoRecormon 4 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce  
NeoRecormon 5 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce  
NeoRecormon 6 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce  
NeoRecormon 10 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce  
NeoRecormon 20 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce  
NeoRecormon 30 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

### NeoRecormon 500 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Jedna ampułko-strzykawka 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.

### NeoRecormon 2 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Jedna ampułko-strzykawka 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.

### NeoRecormon 3 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Jedna ampułko-strzykawka 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.

### NeoRecormon 4 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Jedna ampułko-strzykawka 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.

### NeoRecormon 5 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Jedna ampułko-strzykawka 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.

### NeoRecormon 6 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Jedna ampułko-strzykawka 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.

### NeoRecormon 10 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Jedna ampułko-strzykawka 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.

### NeoRecormon 20 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Jedna ampułko-strzykawka zawiera w 0,6 ml roztworu do wstrzykiwań 20 000 jednostek międzynarodowych (j.m.), co odpowiada 166 mikrogramom epoetyny beta\* (rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny).

Jeden ml roztworu do wstrzykiwań zawiera 33 333 j.m. epoetyny beta.

### NeoRecormon 30 000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Jedna ampułko-strzykawka 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 o znanym działaniu

Fenyloalanina (do 0,3 mg w 1 ampułko-strzykawce)

Sód (mniej niż 1 mmol w 1 ampułko-strzykawce)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Roztwór do wstrzykiwań.

Bezbarwny, przezroczysty do lekko opalizującego roztwór.

## **4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

NeoRecormon jest wskazany w:

- Leczeniu objawowej niedokrwistości w przebiegu przewlekłej choroby nerek u dorosłych i dzieci.
- Zapobieganiu niedokrwistości wcześniaków u dzieci z masą urodzeniową od 750 g do 1500 g, urodzonych przed 34 tygodniem ciąży.
- Leczeniu objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).
- Zwiększeniu 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). Patrz punkt 5.1

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Leczenie produktem 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.

## Dawkowanie

*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 więcej 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 dożylnie 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 indywidualnych 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 doboru dawki leku gdy stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) są przedstawione poniżej.

Powinno się unikać wzrostu stężenia hemoglobiny większego 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 ciągu miesiąca lub jeśli stężenie hemoglobiny zwiększa się i osiąga wartość 12 g/dl (7,45 mmol/l), dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal zwiększa 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.

Należy starannie obserwować pacjentów, tak żeby ustalić możliwie najmniejszą skuteczną dawkę produktu NeoRecormon, która zapewni odpowiednie opanowanie objawów niedokrwistości z równoczesnym utrzymaniem stężenia hemoglobiny poniżej lub na poziomie 12 g/dl (7,45 mmol/l).

Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki produktu NeoRecormon u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. U pacjentów, u których wzrost stężenia hemoglobiny podczas leczenia produktem NeoRecormon jest niewystarczający, należy rozważyć inne czynniki wpływające na słabą odpowiedź na leczenie (patrz punkt 4.4 i 5.1).

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 produktem 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 dożylnie:

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 produktu 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 produktu 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 produktem 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. Korzyści z podania produktu NeoRecormon u wcześniaków, którym wcześniej przetoczono krew, prawdopodobnie będą mniejsze niż u dzieci, którym krwi nie przetaczano. Zalecany czas trwania leczenia wynosi 6 tygodni.

### *Leczenie objawowej niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej*

Pacjentom z niedokrwistością (to znaczy stężenie hemoglobiny  $\leq 10$  g/dl (6,2 mmol/l)) przygotowany roztwór leku NeoRecormon 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 osiągnięte 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 produktu podaje się dożylnie (przez około 2 minuty) lub podskórną. NeoRecormon stosuje się dwa razy w tygodniu przez 4 tygodnie. Jeśli wartość hematokrytu pozwala na pobranie krwi (tj. Ht  $\geq$  33%), NeoRecormon należy podać pod koniec pobierania krwi.

Przez cały czas stosowania produktu 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

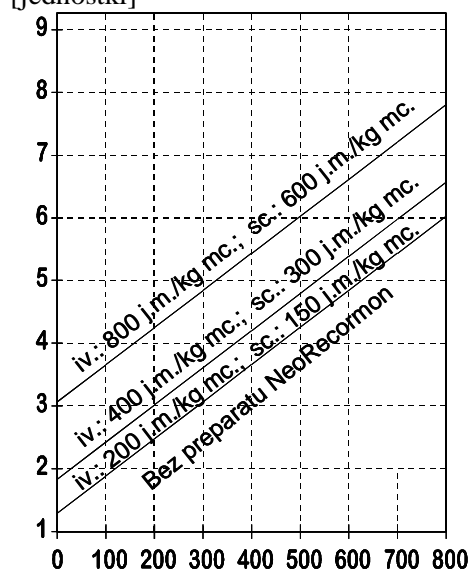
kobiety: objętość krwi [ml] = 41 [ml/kg] x masa ciała [kg] + 1200 [ml]

mężczyźni: objętość krwi [ml] = 44 [ml/kg] x masa ciała [kg] + 1600 [ml]

(masa ciała  $\geq$  45 kg)

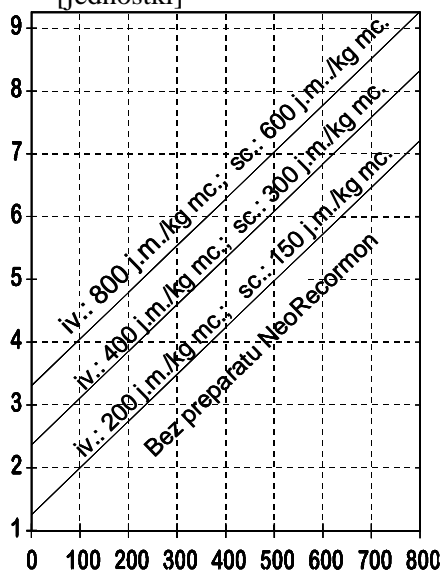
Na podstawie poniższych wykresów w zależności od ilości krwi wymaganej do autotransfuzji i od wewnętrznej rezerwy krwinek czerwonych u pacjenta można określić potrzebę stosowania oraz pojedynczą dawkę produktu NeoRecormon.

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.

#### Sposób podawania

NeoRecormon w ampułko-strzykawce jest gotowy do użycia. Można wstrzyknąć wyłącznie tylko roztwór leku, który jest przezroczysty lub lekko opalizujący, bezbarwny i bez widocznych cząstek. NeoRecormon w ampułko-strzykawce 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.

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

Podawanie produktu 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 niestabilną 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

#### Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, nazwa i numer serii podawanego produktu powinny być czytelnie wpisane.

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 produktu NeoRecormon należy wykluczyć niedobór kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub>, ponieważ niedobory te zmniejszają skuteczność leczenia.

Należy zachować ostrożność podczas zwiększania dawki produktu NeoRecormon u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek ponieważ skumulowane wysokie dawki epoetyny mogą mieć związek ze zwiększoną śmiertelnością, ciężkimi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi i mózgowo-naczyniowymi. U pacjentów, u których wzrost stężenia hemoglobiny podczas leczenia epoetynami jest niewystarczający, należy rozważyć inne czynniki wpływające na słabą odpowiedź na leczenie (patrz punkt 4.2 i 5.1).

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 produktu NeoRecormon.

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

#### Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek (PRCA)

Podczas leczenia rekombinowaną ludzką erytropoetyną, w tym również lekiem NeoRecormon, opisywano przypadki występowania wybiórczej aplazji czerwonych krwinek wywołanej obecnością przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie. Wykazano, że przeciwciała te reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami erytropoetynowymi 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).

#### PRCA u pacjentów z wirusowym zapaleniem wątroby typu C

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.

#### Kontrolowanie ciśnienia tętniczego krwi

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 produktu 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.

W związku z leczeniem epoetyną zgłaszano ciężkie niepożądane reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), mogące mieć przebieg śmiertelny lub zagrażający życiu (patrz punkt 4.8). Więcej przypadków ciężkich reakcji obserwowano w związku ze stosowaniem epoetyn długo działających. W momencie przepisywania leku należy poinformować pacjenta o objawach przedmiotowych i podmiotowych oraz ściśle obserwować, czy nie występują reakcje skórne. Jeśli u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe i podmiotowe świadczące o tych reakcjach, należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego NeoRecormon i rozważyć alternatywny sposób leczenia. Jeśli w wyniku stosowania produktu leczniczego NeoRecormon u pacjenta wystąpiła ciężka reakcja skórna, taka jak zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, w żadnym wypadku nie wolno wznowiać leczenia produktem leczniczym NeoRecormon u tego pacjenta.

### Przewlekła choroba nerek

U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek podczas leczenia produktem 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.

### Stężenie hemoglobiny

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 lub incydentów mózgowo-naczyniowych, w tym udaru, podczas 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 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 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 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 stężeniu 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  $150 \times 10^9/l$  lub, jeśli jest większa od wartości prawidłowych, NeoRecormon należy odstawić.

U *wcześnieiaków* nie można wykluczyć potencjalnego zagrożenia retinopatią wywołaną przez erytropoetynę. Z tego powodu decydując o terapii należy zachować ostrożność i rozważyć stosunek potencjalnych korzyści terapii do jej ryzyka oraz uwzględnić dostępne alternatywne metody leczenia.

U pacjentów z *przewlekłą chorobą nerek*, w związku ze zwiększeniem wartości hematokrytu w wyniku leczenia produktem 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 produktu 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 produktu NeoRecormon do czasu uzyskania normalizacji jego stężenia w surowicy.

W przypadku stosowania produktu 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  $\geq 33\%$  (stężenie hemoglobiny  $\geq 11$  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 produktem 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.

#### Niewłaściwe zastosowanie

Niewłaściwe zastosowanie leku przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia wartości hematokrytu. Następstwem mogą być zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

#### Substancje pomocnicze

Jedna ampułko-strzykawka produktu 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 ampułko-strzykawce, co w zasadzie oznacza: wolny od sodu.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Dotychczasowe doświadczenia kliniczne nie wykazały interakcji produktu 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 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Ciąża

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania epoetyny beta w czasie ciąży. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku w czasie ciąży.

### Karmienie piersią

Nie wiadomo czy epoetyna beta przenika do mleka ludzkiego. Decyzja o kontynuowaniu / przerwaniu karmienia piersią lub o kontynuowaniu/ przerwaniu stosowania epoetyny beta powinna być podjęta po rozważeniu korzyści dla karmionego dziecka i korzyści stosowania epoetyny beta przez matkę.

### Płodność

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

## 4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

NeoRecormon nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

#### *Pacjenci z niedokrwistością w przebiegu przewlekłej choroby nerek*

Najczęstszym działaniem niepożądanym podczas stosowania produktu 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 czerwonych krwinek (PRCA), spowodowanej przez neutralizujące przeciwciała przeciw erytropoetynie, powstające w związku z leczeniem produktem NeoRecormon. W przypadku rozpoznania tego powikłania konieczne jest odstawienie produktu NeoRecormon, przy czym nie należy zastępować tego leku innym białkiem erytropoetycznym (patrz punkt 4.4).

Działania niepożądane przedstawiono w Tabeli 1 poniżej.

#### *Pacjenci z chorobą nowotworową*

U pacjentów leczonych epoetyną beta często stwierdza się bóle głowy i nadciśnienie tętnicze, które można leczyć farmakologicznie (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 zakrzepowozatorowych u pacjentów z nowotworami złośliwymi leczonych produktem NeoRecormon w porównaniu do nieleczonych pacjentów z grupy kontrolnej lub pacjentów otrzymujących placebo. U

pacjentów leczonych produktem 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. Działania niepożądane przedstawiono w Tabeli 2 poniżej.

*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 produktem NeoRecormon.

W badaniach prowadzonych pod kontrolą placebo przemijający niedobór żelaza był częstszy u pacjentów leczonych produktem NeoRecormon niż u pacjentów z grup kontrolnych (patrz punkt 4.4). Działania niepożądane przedstawiono w Tabeli 3 poniżej.

W związku z leczeniem epoetyną zgłaszano ciężkie niepożądane reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), mogące mieć przebieg śmiertelny lub zagrażający życiu (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane przedstawiono według klasyfikacji narządów i układów MedDRA oraz kategorii częstości.

Kategorie częstości zdefiniowano w następujący sposób:

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ); Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Tabela 1: Działania niepożądane związane z leczeniem produktem NeoRecormon w kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane leku</b>	<b>Częstość</b>
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze Przełom nadciśnieniowy	Często Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zakrzepica przetoki Nadpłytkowość	Rzadko Bardzo rzadko

Tabela 2: Działania niepożądane związane z leczeniem produktem NeoRecormon w kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów z chorobą nowotworową

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane leku</b>	<b>Częstość</b>
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze	Często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Incydent zakrzepowo-zatorowy	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często

Tabela 3: Działania niepożądane związane z leczeniem produktem NeoRecormon w kontrolowanych badaniach klinicznych u pacjentów zakwalifikowanych do autologicznego przetoczenia krwi

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Działanie niepożądane leku</b>	<b>Częstość</b>
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Często

### *Wcześniejsze*

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

### Opis wybranych działań niepożądanych

Rzadko mogą wystąpić związane z leczeniem epoetyną beta reakcje skórne, takie jak wysypka, świąd, pokrzywka lub odczyn w miejscu wstrzyknięcia. W bardzo rzadkich przypadkach opisywano reakcje rzekomoanafilaktyczne związane z leczeniem epoetyną beta. W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano jednak zwiększenia częstości występowania reakcji nadwrażliwości.

W bardzo rzadkich przypadkach, 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.

Dane z kontrolowanego badania klinicznego z użyciem epoetyny alfa lub darbepoetyny alfa wykazały częstość występowania udaru określaną jako: często.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to ciągłe monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

## **4.9 Przedawkowanie**

Przedział terapeutyczny produktu 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: B03XA01

#### Mechanizm działania:

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

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

*In vitro*, po inkubacji z epoetyną beta, wykazano zwiększenie wbudowywania <sup>3</sup>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.

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

W randomizowanym, podwójnie ślepy, kontrolowanym placebo badaniu, 4 038 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, nie poddawanych dializie, z cukrzycą typu 2 i stężeniem hemoglobiny  $\leq 11$  g/dl otrzymywało darbepoetynę alfa, do momentu osiągnięcia wartości hemoglobiny wynoszącej 13 g/dl, lub placebo (patrz punkt 4.4). W badaniu nie osiągnięto żadnego celu pierwszorzędowego - wykazania zmniejszenia ryzyka śmiertelności ogólnej, śmiertelności spowodowanej incydentami sercowo-naczyniowymi, lub schyłkowej niewydolności nerek (SNN). Analiza poszczególnych składowych punktów końcowych wykazała następujące wartości współczynnika ryzyka (95% CI): zgon 1,05 (0,92, 1,21), udar 1,92 (1,38, 2,68), zastoinowa niewydolność serca 0,89 (0,74, 1,08), zawał mięśnia sercowego 0,96 (0,75, 1,23), hospitalizacja z powodu niedokrwienia mięśnia sercowego 0,84 (0,55, 1,27), schyłkowa niewydolność nerek 1,02 (0,87, 1,18).

Wykonana *post hoc* analiza danych zebranych z badań klinicznych z użyciem czynników stymulujących erytropoezę u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (poddawanych lub nie poddawanych dializie, z cukrzycą i bez cukrzycy) wykazała tendencję w kierunku wzrostu szacowanego ryzyka wystąpienia zgonu ze wszystkich przyczyn oraz występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i mózgowo-naczyniowych wraz ze wzrostem skumulowanych dawek czynników stymulujących erytropoezę, niezależnie od występowania cukrzycy lub stosowania dializ (patrz punkty 4.2 i 4.4).

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 związana 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, zawierająca dane ze wszystkich 12 kontrolowanych badań klinicznych z udziałem pacjentów onkologicznych z niedokrwistością leczonych produktem NeoRecormon (n=2301) wykazała ogólny czynnik ryzyka określającego czas przeżycia 1,13 z korzyścią dla grupy kontrolnej (95%, CI 0,87;1,46). W grupie pacjentów z hemoglobiną na poziomie  $\leq 10$  g/l (n=899), czynnik ryzyka określającego czas przeżycia wyniósł 0,98 (95%, CI 0,68 do 1,40). 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, chemo- 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 czerwonych krwinek (PRCA).

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Badania farmakokinetyczne przeprowadzone u zdrowych ochotników oraz pacjentów z mocnicą 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 mocnicą i zdrowych.

Po podskórnym podaniu epoetyny beta pacjentom z mocnicą, przedłużone wchłanianie prowadzi do powstania plateau stężenia w surowicy, a maksymalne stężenie osiągnięte 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 podskórnym 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-feniloalanina,  
Woda do wstrzykiwań.

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Wobec braku badań dotyczących niezgodności farmaceutycznych, nie wolno 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 ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Ampułko-strzykawka (szkło typu I) z kapturkiem ochronnym i końcówką tłoka (teflonizowana guma).

NeoRecormon 500 j.m., NeoRecormon 2000 j.m., NeoRecormon 3000 j.m., NeoRecormon 4000 j.m., NeoRecormon 5000 j.m., NeoRecormon 6000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce:  
każda ampułko-strzykawka zawiera 0,3 ml roztworu.

NeoRecormon 10000 j.m., NeoRecormon 20000 j.m., NeoRecormon 30000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce:  
każda ampułko-strzykawka zawiera 0,6 ml roztworu.

NeoRecormon jest dostępny w następujących wielkościach opakowań:

NeoRecormon 500 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

1 ampułko-strzykawka i 1 igła (30G1/2) lub  
6 ampułko-strzykawek i 6 igieł (30G1/2).

NeoRecormon 2000 j.m., NeoRecormon 3000 j.m., NeoRecormon 4000 j.m., NeoRecormon 5000 j.m., NeoRecormon 6000 j.m., NeoRecormon 10000 j.m., NeoRecormon 20000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

1 ampułko-strzykawka i 1 igła (27G1/2) lub  
6 ampułko-strzykawek i 6 igieł (27G1/2).

NeoRecormon 30000 j.m. roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

1 ampułko-strzykawka i 1 igła (27G1/2) lub  
4 ampułko-strzykawki i 4 igły (27G1/2).

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 ampułko-strzykawkę i sprawdzić czy roztwór jest przezroczysty, bezbarwny i bez widocznych cząstek. Zdjąć ochronny kapturek z ampułko-strzykawki.
2. Wyjąć jedną igłę z opakowania, założyć ją na ampułko-strzykawkę i zdjąć nasadkę ochronną z igły.
3. Trzymając ampułko-strzykawkę pionowo, igłą skierowaną ku górze, usunąć powietrze z ampułko-strzykawki i igły, delikatnie przesuważąc tłok do góry. Przesuwać tłok, aż w ampułko-strzykawce pozostanie tylko przepisana ilość roztworu NeoRecormon.
4. Przetrzeć skórę w miejscu wstrzyknięcia wacikiem z alkoholem. Utworzyć fałd skóry, chwytając ją między kciuk i palec wskazujący. Uchwycić ampułko-strzykawkę w pobliżu igły i wbić igłę w fałd skóry szybkim, energicznym ruchem. Wstrzyknąć roztwór produktu 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 GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Niemcy

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

EU/1/97/031/025–026  
EU/1/97/031/029–030  
EU/1/97/031/031–032  
EU/1/97/031/033–034  
EU/1/97/031/035–036  
EU/1/97/031/037–038  
EU/1/97/031/041–042  
EU/1/97/031/043–044  
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**

8 grudnia 2020

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych <http://www.ema.europa.eu/>