ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА * СКОПЈЕ *

1. ИМЕ НА ЛЕКОТ, ЈАЧИНА И ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Recormon раствор за инјектирање 2000 IU, во наполнет инјекциски шприц
Recormon раствор за инјектирање 4000 IU, во наполнет инјекциски шприц

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Recormon раствор за инјектирање 2000 IU, во наполнет инјекциски шприц

Еден наполнет инјекциски шприц содржи 0,3 ml раствор за инјектирање со 2000 интернационални единици (IU) што одговара на 16,6 µg epoetin beta* (рекомбинантен хуман еритропоетин).
Еден ml од растворот за инјектирање содржи 6667 IU epoetin beta.

Recormon раствор за инјектирање 4000 IU, во наполнет инјекциски шприц

Еден наполнет инјекциски шприц содржи 0,3 ml раствор за инјектирање со 4000 интернационални единици (IU) што одговара на 33,2 µg epoetin beta* (рекомбинантен хуман еритропоетин).
Еден ml од растворот за инјектирање содржи 13,333 IU epoetin beta.

*Произведени од оваријални клетки од кинески хрчак (CHO) со рекомбинантна ДНК технологија

Ексципиенс(и) со познат ефект:
фенилаланин (до 0,3 mg/шприц)
натриум (помалку од 1 mmol/шприц)

За комплетна листа на ексципиенси, видете во делот 6.1.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ДОЗИРАНА ФОРМА

Раствор за инјектирање.
Безбоен, проѕирен до слабо опалесцентен раствор.

4. КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ

4.1 Терапевтски индикации

Recormon е индициран за:

- Третман на симптоматска анемија поврзана со хронична бубрежна инсуфициенција кај возрасни и педијатриски пациенти.
- Превенција на анемија кај предвремено родени деца со тежина од 750 до 1500 g и гестациска возраст помала од 34 недели.
- Третман на симптоматска анемија кај возрасни пациенти со не-миелоидни малигни

заболувања кои примаат хемотерапија.

- Зголемување на количината на автологна крв од пациенти во програма за пред-донација. Неговата употреба за оваа индикација мора да биде врамнотежена со пријавениот зголемен ризик од тромбоемболија. Третманот треба да се даде само на пациенти со умерена анемија (Hb 10-13g/dl [6,21-8,07 mmol/l], без недостаток на железо) доколку процедурите за конзервација на крв не се достапни или недоволни кога е закажан голем елективен оперативен зафат за што е потребна поголема количина на крв (4 или повеќе единици на крв за жени или 5 или повеќе единици за мажи). Видете го делот 5.1.

4.2 Дозирање и начин на употреба

Терапија со Recormon треба да се иницира од страна на лекари со искуство во горенаведените индикации. Бидејќи во изолирани случаи биле забележани анафилактични реакции, се препорачува првата доза да се дава под медицински надзор.

Дозирање

Третман на симптоматска анемија кај возрасни и педијатриски пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција

Симптомите и последиците на анемијата можат да варираат во зависност од возраста, полот и вкупната оптетереност со болест; неопходна е проценка на клиничкиот тек и состојбата за секој поединечен пациент од страна на лекарот. Recormon треба да се дава интравенски или субкутано со цел да се зголеми хемоглобинот до вредности не поголеми од 12 g/dl (7,5 mmol/L). Субкутана апликација се препорачува кај пациенти кои не се на хемодијализа за да се избегне пункција на периферните вени. Во случај на интравенско давање, растворот треба да се инјектира во период од околу 2 минути, на пример, кај пациенти на хемодијализа преку артерио-венската фистула на крајот на дијализа.

Поради варијабилност кај поединечен пациент, може да се забележат повремено индивидуални вредности на хемоглобин кај одреден пациент над и под посакуваното ниво на хемоглобин. Варијабилноста на хемоглобинот треба да се реши со регулирање на дозата, со пратење хемоглобинот да се движи од 10 g/dl (6,2 mmol/L) до 12g/dl (7,5 mmol/L). Треба да се избегнува константно ниво на хемоглобин поголемо од 12g/dl (7,5 mmol/L); насоките за соодветно прилагодување на дозата, кога вредностите на хемоглобинот надминуваат 12 g/dl (7,5 mmol/L) се опишани подолу.

Треба да се избегнува зголемување на нивото на хемоглобинот поголемо од 2 g/dl (1,25 mmol/l) во период од четири недели. Ако тоа се случи, треба да се направи соодветно прилагодување на дозата како што е посочено. Ако зголемувањето на стапката на хемоглобинот е поголема од 2 g/dl (1,25 mmol/l) во тек на еден месец или ако нивото на хемоглобинот се зголемува и се приближува до 12 g/dl (7,45 mmol/l), дозата треба да се намали за околу 25%. Ако нивото на хемоглобин продолжува да се зголемува, терапијата треба да се прекине сè додека нивото на хемоглобин не почне да се намалува, и во тој момент терапијата треба да се почне од почеток со доза приближно 25% помала од претходно дадената доза.

Пациентите треба внимателно да се следат за да се осигура дека се користи најниската

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ ПОМАГАЛА * СКОПЈЕ *

одобрена ефективна доза на Recormon за да се обезбеди соодветна контрола на симптомите на анемија со одржување на концентрацијата на хемоглобинот под 12 g/dl (7,45 mmol/l).
Треба да се внимава со зголемување на дозите на Recormon кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција. Кај пациенти со лош хемоглобински одговор на Recormon, треба да се разгледаат алтернативни објаснувања за слаб одговор (видете дел 4.4 и 5.1).

Во присуство на хипертензија или постоечки кардиоваскуларни, цереброваскуларни или периферни васкуларни заболувања, неделно зголемување на хемоглобинот и целното ниво на хемоглобинот треба да се определат индивидуално, земајќи ја во предвид клиничката слика.

Третманот со Recormon е поделен во две фази.

1. <u>Фаза на корекција</u>

- Субкутана апликација:
  Почетната доза е 3 x 20 IU/kg телесна тежина неделно. Дозата може да се зголемува на секои 4 недели од 3 x 20 IU/kg и неделно, ако зголемувањето на хемоглобинот не е соодветно (<0,25 g/dl неделно).
  Неделната доза, исто така може да се подели во дневни дози.
- Интравенска администрација:
  Почетната доза е 3 x 40 IU/kg телесна тежина неделно. Дозата може да се зголеми по 4 недели до 80 IU/kg три пати неделно и со дополнителни зголемувања на 20 IU/kg, ако е потребно, три пати неделно, во месечни интервали.

За двата начини на администрација, максималната доза не треба да надминува 720 IU/kg неделно.

2. <u>Фаза на одржување</u>
   Да се одржи Hb помеѓу 10 и 12 g/dl, дозата првично се намалува на половина од претходната. Потоа, дозата се прилагодува во интервали од една или две недели индивидуално според пациентот (доза на одржување). Во случај на субкутана администрација, неделната доза може да се даде неделно како една инјекција или во поделени дози, три или седум пати неделно. Пациентите кои се стабилни на режим на дозирање еднаш неделно можат да се префрлат на администрирање еднаш на секои две недели. Во овој случај може да биде неопходно зголемување на дозата.

Резултати од клинички студии кај деца покажале дека, во просек, колку се помлади пациентите, толку е потребна повисока доза на Recormon. Сепак, се препорачува дозирањето да се следи бидејќи не може да се предвиди индивидуалниот одговорот.

Третманот со Recormon нормално е долгорочна терапија. Сепак, доколку е потребно, терапијата може да се прекине во било кое време. Податоците за распоред на дозирање еднаш неделно се базирани според клинички студии со времетраење на третманот од 24 недели.

Превенција на анемија кај предвремено родени деца

Растворот субкутано се администрира во доза од 3 x 250 IU/kg телесна тежина неделно. За предвремено родените деца третирани со Recormon кои веќе биле на трансфузија пред почнување на третманот со Recormon не се очекува да имаат бенефит од третманот како нетрансфузираните новороденчиња. Препорачаното траење на третманот е 6 недели.

Третман на симптоматска анемија индуцирана од хемотерапија кај пациенти со карцином
Recormon треба да се дава субкутано кај пациенти со анемија (пр. концентрација на хемоглобин ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)). Симптомите на анемијата и последиците може да варираат во зависност од возраста, полот, како и целокупната оптетеност со болеста, заради што е неопходна проценка на клиничкиот тек и состојбата на пациентот од страна на лекарот.

Неделната доза може да се даде како една инекција неделно или во поделени дози од 3 до 7 пати неделно.

Препорачана почетна доза е 30,000 IU неделно (што одговара на околу 450 IU/kg телесна тежина неделно, врз основа на пациент со просечна телесна тежина).

Поради варијабилноста кај пациентот, може да се забележи повремено варирање на индивидуалните вредности на хемоглобин кај пациент над и под посакуваното ниво на хемоглобин. Варијабилноста на хемоглобинот треба да се регулира преку адаптирање на дозата, при што целното ниво на хемоглобин треба да се движи од 10 g/dl (6,2 mmol/l) до 12 g/dl (7,5 mmol/l). Треба да се избегнува континуирано ниво на хемоглобин поголемо од 12g/dl (7,5 mmol/L); насоките за соодветно прилагодување на дозата, кога се забележани вредности на хемоглобинот над 12 g/dl (7,5mmol/L) се опишани подолу.

Ако по 4 недели од терапијата, вредноста на хемоглобинот се зголеми за најмалку 1 g/dl (0,62 mmol/L), тековната доза треба да се продолжи. Ако вредноста на хемоглобин не се зголеми за најмалку 1 g/dl (0,62 mmol/L), треба да се размисли за двојно зголемување на неделната доза. Ако по 8 недели од терапијата, вредноста на хемоглобин не се зголеми за најмалку 1 g/dl (0,62 mmol/L), не се очекува одговор и третманот треба да се прекине. Терапијата треба да се продолжи до 4 недели по завршувањето на хемотерапијата.

Максималната доза не треба да надминува 60,000 IU неделно.

Откако ќе се постигне терапевтската цел за поединечни пациенти, дозата треба да се намали за 25 до 50%, со цел да се задржи хемоглобинот на тоа ниво. Треба да се размисли за соодветна титрација на дозата.

Ако хемоглобинот надминува 12 g/dl (7,5 mmol/L), дозата треба да се намали за околу 25 до 50%. Третманот со Recormon треба привремено да се прекине ако нивоата на хемоглобинот надминат 13 g/dl (8,1 mmol/L). Терапијата треба повторно да започне со доза околу 25% пониска од претходната доза откако нивото на хемоглобин ќе падне на 12 g/dl (7,5 mmol/L) или подолу.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • СКОПЈЕ •

При зголемување на хемоглобинот за повеќе од 2 g/dl (1,3 mmol/L) во 4 недели, дозата треба да се намали за 25 до 50%.

Пациентите треба да се следат внимателно за да се осигура дека се користи најниската одобрена доза на Recormon за соодветна контрола на симптомите на анемија.

Третман за зголемување на количеството на автологна крв

Третманот за зголемување на количеството на автологна крв се дава интравенски подолго од 2 минути или субктутано.

Recormon се дава два пати неделно во текот на 4 недели. Во оние случаи каде хематокритот (Hct) на пациентот дозволува дарување на крв, односно Hct ≥ 33%, Recormon се дава при крајот на крводарувањето. Во текот на целиот период на третман, не треба да се надмине вредноста на хематокритот од 48%.

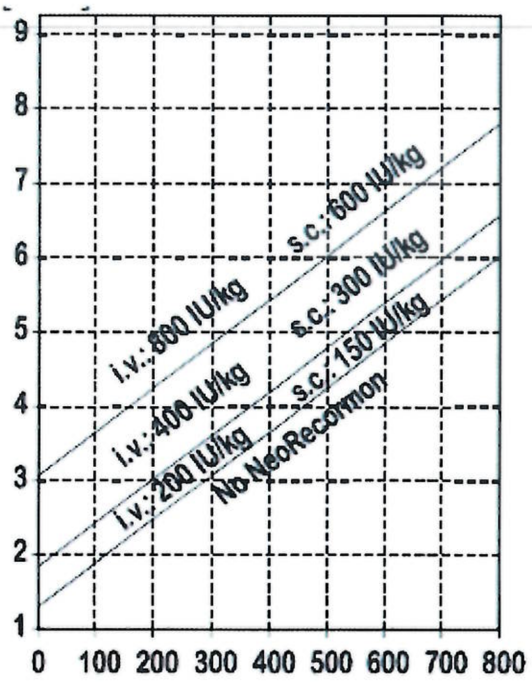
Дозата мора да биде утврдена од страна на хируршкиот тим индивидуално за секој пациент како функција од потребната количина на претходна донирана крв и ендогената резерва на еритроцитите:

1. Потребната количина на претходно дарувана крв зависи од очекуваната загуба на крв, употреба на постапките за зачувување на крв и од физичката состојба на пациентот. Тоа треба да бидат количини кои се очекува да бидат доволни за да се избегне хомологна трансфузија на крв. Потребната количина на претходно дарувана крв се изразува во единици при што една единица е еквивалентна на 180ml црвени крвни клетки.
2. Способноста да се донира крв зависи главно од волуменот на крвта на пациентот и основниот хематокрит. Двете варијабли се одредени од ендогената резерва на црвени крвни клетки, која може да се пресметува според следната формула.

Ендогена резерва на црвени крвни клетки = волумен на крв [ml] x (Hct -33) ÷ 100
Жени: волумен на крв [ml] = 41 [ml / kg] x телесна тежина [kg] + 1200 [ml]
Мажи: волумен на крв [ml] = 44 [ml / kg] x телесна тежина [kg] + 1600 [ml]
(телесна тежина ≥ 45kg)

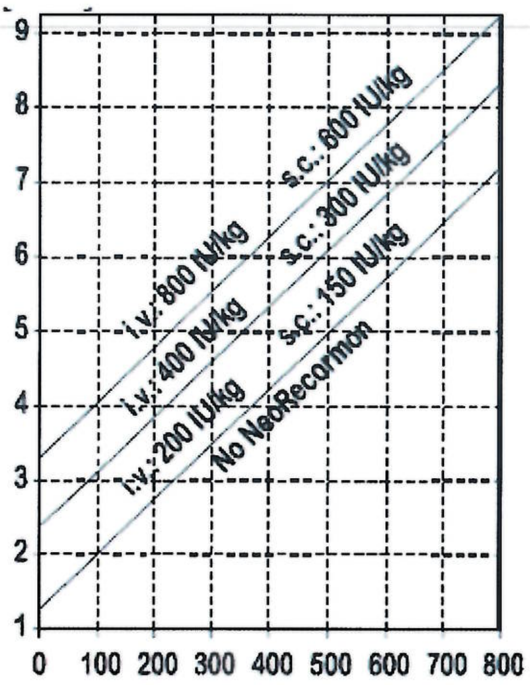
Индикацијата за лекување со Recormon и, ако е дадена, единечната доза треба да се утврди од потребната количина на претходно донирана крв и ендогената резерва на црвени крвни клетки во согласност со следните графикони.

Женски пациенти
Потребна количина на претходно донирана крв [единици]



Ендогена резерва на црвени крвни клетки [ml]

Машки пациенти
Потребна количина на претходно донирана крв [единици]



Ендогена резерва на црвени крвни клетки [ml]

Единечна доза утврдена на овој начин се дава два пати неделно во текот на 4 недели. Максималната доза не треба да надминува 1600 IU/kg телесна тежина неделно за интравенска, или 1200 IU/kg неделно за субкутана администрација.

Начин на употреба

Recormon наполнет инјекциски шприц е подготвен за употреба. Само растворите кои се чисти или слабо опалесцентни, безбојни и практично без видливи честички можат да бидат инјектирани.
Recormon во наполнет инјекциски шприц е стерилен и непрезервиран продукт. Под никакви околности не треба да се инјектира повеќе од една доза со ист шприц; медицинскиот производ е наменет за единечна употреба.

4.3 Контраиндикации

Преосетливост на активната супстанција или на некој од ексципиентите наведени во делот 6.1.

Слабо контролирана хипертензија.
При индикацијата: "зголемување на количината на автологна крв": миокарден инфаркт или

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • СКОПЈЕ •

мозочен удар во месецот пред третманот, нестабилна ангина пекторис, зголемен ризик од длабока венска тромбоза, како што е историја на болест - венска тромбоемболија.

4.4 Посебни мерки на претпазливост и посебни предупредувања за употреба на лекот

Recormon треба претпазливо да се користи при рефракторна анемија со вишок бласти во трансформација, епилепсија, тромбоцитоза, и хронична црнодробна инсуфициенција. Треба да се исклучи дефицит на фолна киселина и витамин $Б_{12}$ бидејќи тие ја намалуваат ефикасноста на Recormon.

Треба да се внимава на зголемувањето на дозите на Recormon кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција бидејќи високи дози на кумулативен epoetin можат да бидат поврзани со зголемен ризик од смртност и сериозни кардиоваскуларни и цереброваскуларни настани. Кај пациенти со лош хемоглобински одговор на epoetin, треба да се разгледаат алтернативни објаснувања за слабиот одговор (видете дел 4.2 и 5.1).

Со цел да се обезбеди ефикасна еритропоеза, статусот со железо треба да се оцени за сите пациенти пред и за време на третманот, а може да биде потребно да се спроведе и дополнителна терапија со железо во согласност со терапевтските упатства.

Ефикасноста на Recormon може да биде загрозена од големо преоптеретување со алуминиум поради третман на ренална инсуфициенција.

Индикацијата за третман со Recormon кај пациенти со нефросклероза кои уште не се на дијализа, треба да се дефинира индивидуално, бидејќи не може со сигурност да се отфрли можната забрзана прогресија на бубрежната слабост.

Чиста еритроцитна аплазија (ЧЕА) (англиски: Pure red cell aplasia – PRCA)
ЧЕА предизвикана од неутрализирање на анти-еритропоетински антитела била пријавена во врска со еритропоетинска терапија, вклучувајќи го и Recormon. Овие антитела се покажале дека реагираат вкрстено со сите еритропоетски протеини и пациентите за кои се сомнева или потврдено е дека имаат неутрализирачки антитела на еритропоетин, не треба да се префрлаат на Recormon (видете дел 4.8).

ЧЕА кај пациенти со хепатит Ц
Парадоксалното намалување на хемоглобинот и развој на тешка анемија поврзана со низок број на ретикулоцити налага да се прекине лекувањето со epoetin и да се изврши тестирање за антиеритропоетински антитела. Биле пријавени случаи на пациенти со хепатит Ц третирани со interferon и ribavirin, кога епоетините биле користени истовремено. Епоетините не се одобрени во водење на анемија поврзана со хепатитис Ц.

Следење на крвниот притисок
Пораст на крвниот притисок или влошување на постоечката хипертензија, можат да настанат особено при случаи на брз пораст на хематокритот. Овие зголемувања на крвниот притисок можат да се третираат со лекови. Ако покачениот крвен притисок не може да се контролира со лекови, се препорачува привремен прекин на Recormon. Особено на

почетокот на терапијата, се препорачува редовно следење на крвниот притисок, вклучувајќи го периодот помеѓу дијализите. Можна е хипертензивна криза со симптоми слични на енцефалопатија за што е потребно итно внимание на лекар и интензивна медицинска нега. Посебно внимание треба да се посвети при ненадејна прободувачка мигрена каде главоболките се можен предупредувачки знак.

Тешки кожни несакани реакции (severe cutaneous adverse reaction - SCARs) вклучувајќи Steven-Johnson синдром (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), кои можат да бидат живото-загрозувачки или со фатален исход, биле пријавени како поврзани со епоетинскиот третман (видете во делот 4.8). Потешки случаи биле забележани кај епоетини со долго дејство. За време на препишувањето на овие лекови, пациентите треба да се советуваат околу знаците и симптомите и внимателно да се следат за кожни реакции. Доколку се појават знаци и симптоми кои укажуваат на појава на овие реакции, треба веднаш да се прекине употребата на Recormon и да се разгледа можноста за алтернативен третман. Во случај пациентот да развие тешка кожна реакција како SJS или TEN поради употреба на Recormon, не смее да се започне со третман кај тој пациент било кога.

<u>Хронична ренална инсуфициенција</u>
Кај пациенти со хронична ренална инсуфициенција можно е умерено дозно-зависно зголемување на бројот на тромбоцити во граници на нормала за време на третманот со Recormon, особено по интравенска администрација. Ова се повлекува во тек на континуирана терапија. Препорачливо е бројот на тромбоцити да се следи во текот на првите 8 недели од терапијата.

<u>Концентрација на хемоглобин</u>
Кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција одржливата концентрација на хемоглобин не треба да ја надминува горната граница на концентрацијата на хемоглобин препорачана во делот 4.2. Во клинички студии, бил забележан зголемен ризик од смртност и сериозни кардиоваскуларни настани или цереброваскуларни настани, вклучувајќи мозочен удар кога еритропоеза-стимулирачките агенси (ЕСА) биле давани да се достигне целна вредност на хемоглобин поголема од 12 g/dl (7,5 mmol/L).
Контролираните клинички испитувања не покажале значајни придобивки од давањето на епоетини кога концентрацијата на хемоглобинот се зголемува над нивото потребно за контрола на симптомите на анемија и избегнување трансфузија на крв.
Кај предвреме родените деца може да дојде до мало зголемување на тромбоцитите, особено од 12-14 ден од животот, затоа и тромбоцитите треба регуларно да бидат следени.

<u>Ефект врз раст на карциномот</u>
Епоетините се фактори на раст кои примарно го стимулираат производството на еритроцити. Рецепторите за еритропоетин може да се експресираат на површината на различни туморски клетки. Како и со сите фактори на раст, постои загриженост дека епоетините можат да го стимулираат растот на туморот. Во неколку контролирани студии, епоетините не покажаа дека го подобруваат целокупното преживување или го намалуваат ризикот од прогресија на туморот кај пациенти со анемија поврзана со карцином.
Во контролирани клинички студии, употребата на Recormon и други еритропоеза-стимулирачки агенси (ЕСА) покажаа:

- скратено време до прогресија на туморот кај пациенти со напреднат карцином на главата и вратот кои примаат зрачна терапија кога се дава за да се постигне целна вредност на хемоглобин поголема од 14 g/dl (8,7 mmol/L),
- скратено вкупно преживување и зголемување на смртните случаи се припишува при прогресија на болеста на 4 месеци кај пациенти со метастатски карцином на дојка кои примаат хемотерапија кога се дава со целна вредност на хемоглобинот од 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/L),
- зголемен ризик од смртност кога лекот се дава за да се постигне целен хемоглобин од 12 g/dl (7,5 mmol/L) кај пациенти со малигни заболувања кои не примаат хемотерапија ниту пак радиотерапија. ЕСА не се наведени за употреба во оваа група на пациенти.

Со оглед на погоре наведеното, во некои клинички ситуации треба да се препорача трансфузија на крв за водење на анемија кај пациенти со карцином. Одлуката да се даваат рекомбинантни еритропоетини треба да се базира на проценка на бенефитот и ризикот во контекст на индивидуалниот пациент, и да се земе во предвид специфичниот клинички контекст. Фактори кои треба да се разгледаат во оваа проценка треба да ги вклучат типот на карциномот и фазата; степенот на анемијата; очекуваниот животен век; средината во која пациентот се лекува; и изборот на пациентот (видете дел 5.1)

Можно е да дојде до зголемување на крвниот притисок кое може да се третира со лекови. Поради тоа се препорачува да се следи крвниот притисок, особено во почетната фаза на третман кај пациенти со карцином.
Тромбоцитите и нивото на хемоглобинот, исто така треба да бидат следени во редовни интервали кај пациенти со карцином.
Кај пациенти на *предонациска програма со автологна крв* може да дојде до зголемување на бројот на тромбоцитите, најчесто во рамки на нормала. Поради тоа, се препорачува бројот на тромбоцити да се утврдува најмалку еднаш неделно кај овие пациенти. Ако има зголемување на бројот на тромбоцитите над 150 x 10^9/l или ако тромбоцитите се издигнат над нормалата, третманот со Recormon треба да се прекине.

Кај предвремено родени деца не може да се исклучи можноста од потенцијален ризик на еритропоетинот да предизвика ретинопатија, затоа треба да се внимава при донесување на одлуката за лекување на предвреме роденото дете и да се балансира помеѓу потенцијалниот бенефит и ризик од третманот и достапност на алтернативни опции.
Кај пациенти со *хронична бубрежна инсуфициенција* често е потребно зголемување на дозата на хепарин во текот на хемодијализа при терапија со Recormon како резултат на зголемениот хематокрит. Оклузија на системот за дијализа е можна ако хепаринизацијата не е оптимална.

Раната ревизија на шантот и профилакса на тромбоза со давање на ацетилсалицилна киселина, на пример, треба да се разгледаат кај пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција изложени на ризик од тромбоза на шантот.

Нивото на серумскиот калиум и фосфатите треба да се следат редовно во текот на терапијата со Recormon. Повисок калиум бил забележан кај неколку пациенти кои имаат

уремичен синдром, иако каузалноста не е утврдена. Ако се забележи покачен калиум, тогаш треба да се размисли за прекинување на Recormon додека нивото не се корегира.
За користење на Recormon во програмата на предонација на автологна крв, мора да се почитуваат официјалните упатства на принципите на дарување на крв, а особено:

- можат да донираат само пациенти со Hct≥33% (хемоглобин ≥ 11 g/dl [6,83 mmol/L]);
- посебно внимание треба да се обрне на пациенти со тежина помала од 50 kg;
- еден извлечен волумен на крв не треба да надминува приближно 12% од проценетиот волумен на крв на пациентот.

Третманот треба да биде резервиран за пациенти кај кои се смета дека е од особено значење да се избегне хомологна трансфузија на крв, земајќи ги во предвид проценката на бенефит / ризик за хомологна трансфузија.

Злоупотреба
Злоупотребата од страна на здрави лица може да доведе до прекумерно зголемување на хематокритот. Ова може да биде поврзано со опасни по живот компликации на кардиоваскуларниот систем.

Ексципиенси
Recormon во наполнет инјекциски шприц содржи до 0,3 mg фенилаланин/шприц како ексципиенс. Затоа ова треба да се земе во предвид кај пациентите кои имаат тешка форма на фенилкетонурија.
Овој лек содржи помалку од 1 mmol натриум (23mg) по доза, т.е може да се смета дека "не содржи натриум".

Следливост на Recormon
Со цел подобрување на следливост на еритропоеза-стимулирачки агенси (ECA), трговското име на администрираната ECA треба јасно да се забележи (или наведе) во досието на пациентот.

4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

Досега добиените клинички резултати не укажуваат на некоја интеракција на Recormon со други медицински производи. Експериментите со животни покажаа дека epoetin beta не ја зголемува миелотоксичноста на цитостатските лекови како etoposide, cisplatin, cyclophosphamide и fluorouracil.

4.6 Плодност, бременост и доење

Плодност
Студии на плодноста кај животни не укажуваат на директни или индиректни штетни ефекти во однос на бременоста, ембрионалниот/феталниот развој, породувањето или постнаталниот развој (видете дел 5.3).

Бременост
Нема клинички податоци за изложување на epoetin beta во тек на бременост. Треба да се внимава кога се препишува на бремени жени.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • СКОПЈЕ •

Доење
Не е познато дали epoetin beta се излачува во млекото. Одлуката за тоа дали да се продолжи/прекине доењето или да се продолжи/прекине терапијата со epoetin beta треба да се направи земајќи ги во предвид користа од доењето за детето и користа на epoetin beta терапијата за жената.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и ракување со машини

Recormon нема влијание врз способноста за возење и ракување со машини.

4.8 Несакани дејства

Краток опис на безбедносниот профил
Врз основа на резултатите од клиничките испитувања, вклучувајќи 1725 пациенти, кај околу 8% од пациентите третирани со Recormon се очекува да се јават несакани реакции.

Анемични пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција
Најчести несакани реакции за време на третманот со Recormon се зголемување на крвниот притисок или влошување на постоечката хипертензија, особено во случаи на брз пораст на хематокритот (видете дел 4.4). Хипертензивна криза со симптоми слични на енцефалопатија (на пример: главоболки и состојба на збунетост, сензомоторни напади - како нарушување на говорот или нарушување на одењето - сè до клонични напади), исто така можна е кај поединечни пациенти со инаку нормален или низок крвен притисок (видете дел 4.4).

Можна е шант тромбоза, особено кај пациенти кои имаат тенденција кон хипотензија или чии артериовенски фистули имаат компликации (на пример: стеноза, аневризми), видете дел 4.4. Во повеќето случаи, падот на вредностите на серумскиот феритин се јавува истовремено со пораст на хематокритот (видете дел 4.4). Покрај тоа, минливо зголемување на нивото на серумскиот калиум и фосфати биле забележани кај изолирани случаи (видете дел 4.4).

Во некои случаи, пријавена е појава на чиста еритроцитна аплазија (ЧЕА) како последица на неутрализирачки анти-еритропоетински антитела поврзани со терапија со Recormon. Во случај да се дијагностицира анти-еритропоетин посредувана ЧЕА, терапијата со Recormon треба да се прекине и пациентите не треба да се префрлат на друг еритропоетин (видете дел 4.4). Несаканите реакции се набројани во Табела 1.

Пациенти со карцином
Чести се главоболка и хипертензија поврзани со третманот со epoetin beta, кои можат да се третираат со помош на соодветни лекови (видете дел 4.4).
Кај некои пациенти е забележан пад на серумското железо (видете дел 4.4).

Клиничките студии покажале повисока фреквенција на тромбоемболија кај пациенти со карцином третирани со Recormon во споредба со нетретирани контролни пациенти или

плацебо. Кај пациенти третирани со Recormon, оваа појава е 7% во споредба со 4% кај контролните пациенти; таа не е поврзана со било кое зголемување на смртноста од тромбоемболија во споредба со контролните.
Несаканите ефекти се наведени подолу во Табела бр. 2.

Пациенти во програма за предонација на автологна крв
Пациентите во програма за предонација на автологна крв имаат малку повисока фреквенција на пријавена тромбоемболија. Сепак, причинско-последичната врска со третманот со Recormon не е утврдена.

Во плацебо-контролирани испитувања, привремениот недостаток на железо е поизразен кај пациенти третирани со Recormon отколку кај контролите (видете дел 4.4).
Несаканите ефекти се наведени во Табела 3 подолу.

Тешки кожни несакани реакции (severe cutaneous adverse reaction - SCARs) вклучувајќи Steven-Johnson синдром (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), кои можат да бидат живото-загрозувачки или со фатален исход, биле пријавени како поврзани со епоетинскиот третман (видете во делот 4.4).

Табеларна листа на несакани реакции

Несаканите реакции се наведени според MedDRA систем орган класа и категорија на фреквенција. Фреквенциските категории се дефинирани на следен начин: многу чести (≥1/10); чести (≥1/100 до <1/10); невообичаени (≥1/1,000 до <1/100); ретки (≥1/10,000 до <1/1,000); многу ретки (<1/10,000); непознати (не може да се процени од достапните податоци).

Табела 1: Несакани реакции што се припишуваат на третман со Recormon во контролирани клинички студии кај пациенти со ХББ

Систем орган класа	**Несакана реакција**	**Фреквенција**
Васкуларни пореметувања	Хипертензија Хипертензивна криза	Чести Невообичаени
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка	Чести
Пореметувања на крвта и лимфниот систем	Шант тромбоза Тромбоцитоза	Ретко Многу ретко

Табела 2: Несакани реакции што се припишуваат на третман со Recormon во контролирани клинички студии кај пациенти со карцином

Систем орган класа	**Несакана реакција**	**Фреквенција**
Васкуларни пореметувања	Хипертензија	Чести
Пореметувања на крвта и лимфниот систем	Тромбоемболички настани	Чести
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка	Чести

Табела 3: Несакани реакции што се припишуваат на третман со Recormon во контролирани клинички студии кај пациенти од програма за предонација на автологна крв

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА * СКОПЈЕ *

Систем орган класа	Несакана реакција	Фреквенција
Нарушувања на нервниот систем	Главоболка	Чести

Предвремено родени деца
Пад на вредноста на серумскиот феритинин е многу честа (видете дел 4.4)

Опис на селектирани несакани реакции

Во ретки случаи, може да се појават кожни реакции поврзани со epoetin beta како што се осип, пруритус, уртикарија или реакции на местото на инјектирање. Во многу ретки случаи, биле пријавени анафилактоидни реакции поврзани со третманот со epoetin beta. Сепак, во контролирани клинички студии не е најдена зголемена инциденца на хиперсензитивни реакции.

Во многу ретки случаи биле пријавени, особено кога се започнува со третманот, симптоми слични на грип, како што се треска, главоболка, болка во екстремитетите, слабост и/или болки во коските поврзани со epoetin beta. Овие реакции биле благи до умерени и се повлекле по неколку часа или денови.
Податоците од контролирани клинички студии со epoetin alfa или darbepoetin alfa, ја пријавиле инциденцата на мозочен удар како честа.

Пријавување на реакции за кои се сомневаме дека се несакани реакции

После добивање на одобрение за ставање на лек во промет, значајно е да се пријавуваат сомнежи за несакани рекации. На овој начин се овозможува континуирано следење на односот бенефит/ризик од употребата на лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата http://malmed.gov.mk/.

4.9 Предозирање

Терапевтската маргина на Recormon е многу широка. Дури и на многу високо ниво на лек во серумот не се забележани симптоми на труење.

5. ФАРМАКОЛОШКИ ПОДАТОЦИ

5.1 Фармакодинамски својства

Фармакотерапевтска група: антианемици АТС код: B03XA01

Механизам на дејство
Еритропоетинот е гликопротеин кој го стимулира формирањето на еритроцитите од нивните прогенитори. Тој дејствува како стимулирачки фактор на митозата и хормон на диференцијација.

Epoetin beta, активната супстанција на Recormon, е идентична во составот на амино киселини и јаглени хидрати со еритропоетинот, кој е изолиран од урината на анемични пациенти.

Биолошката ефикасност на epoetin beta е докажана по интравенска и субкутана администрација кај различни животински модели in vivo (нормални и уремични стаорци, полицитемични глувци, кучиња). По администрација на epoetin beta, бројот на еритроцити, вредноста на хемоглобинот и бројот на ретикулоцитите се зголемуваат, како и стапката на инкорпорирање на ^{59}F.

Зголемена инкорпорација на ^{3}H-тимидин во еритроидните нуклеарни клетки во слезината се наоѓа in vitro (клеточна култура од глувчешка слезина) по инкубација со epoetin beta. Испитувања во клеточни култури на хумани клетки од коскена срцевина покажале дека epoetin beta ја стимулира посебно еритропоезата и не влијае на леукопоезата. Не се откриени цитотоксични дејства на epoetin beta на коскена срцевина или на клетки од човечка кожа.

По единечна доза на epoetin beta не се забележани ефекти врз однесувањето или локомоторната активност на глувци и циркулаторната или респираторна функција на кучиња.

Клиничка ефикасност и безбедност

Во една рандомизирана, двојно слепа, плацебо-контролирана студија со 4038 пациенти со хронична бубрежна инсуфициенција кои не се на дијализа, имаат тип 2 дијабетес и нивоа на хемоглобин $\leq$ 11 g/dL, пациентите примале или третман со darepoetin alfa до целните вредности на хемоглобин од 13 g/dL или плацебо (видете дел 4.4). Студијата не ја исполнува примарната цел - докажано намалување на ризикот за сите причини за смртност, кардиоваскуларниот морбидитет или терминален стадиум на бубрежна болест (ESRD). Анализата на индивидуалните компоненти на композитни крајни точки ги покажа следниве HR (95% CI): смрт 1,05 (0,92, 1,21), мозочен удар 1,92 (1,38, 2,68), конгестивна срцева слабост (CHF) 0,89 (0,74, 1,08), миокарден инфаркт (MI) 0.96 (0,75, 1,23), хоспитализација за миокардна исхемија 0,84 (0,55, 1,27), ESRD 1,02 (0,87, 1,18).

Здружените пост-хок анализи на клинички студии со ЕСА се изведени кај пациенти со ХББ (на дијализа, без дијализа, со или без дијабетес). Тенденцијата за зголемување на проценките на ризик за смртност од сите причини, кардиоваскуларни и цереброваскуларни настани поврзани со повисоки кумулативни дози на ESA била забележана независно од статусот на дијабетес или дијализа (видете дел 4.2 и 4.4).
Еритропоетин е фактор на раст кој примарно го стимулира производството на црвени крвни клетки. Рецепторите за еритропоетин може да се експримираат на површината на разни туморски клетки.
Преживувањето и туморскатата прогресија биле испитувани во пет големи контролирани студии кои вклучиле вкупно 2833 пациенти, од кои четири биле двојно слепи, плацебо-контролирани студии, а една била отворена студија. Две од студиите регрутирале пациенти кои биле третирани со хемотерапија. Концентрацијата на хемоглобин во две студии била > 13g/dl; во останатите три студии била 12-14 g/dl. Во отворената студија немало разлика во

вкупното преживување помеѓу пациентите третирани со рекомбинантен хуман еритропоетин и контролите. Во четири плацебо-контролирани студии, стапките на ризик за севкупното преживување се движеле помеѓу 1,25 и 2,47 во корист на контролите. Овие студии покажале конзистентно необјаснет статистички значаен ексцес на морталитет во споредба со контролите, кај пациенти кои имаат анемија поврзана со различни видови карцином, кои примале рекомбинантен хуман erythropoietin. Вкупното преживување во студиите не може да биде задоволително објаснето со разликите во инциденцата на тромбоза и слични компликации помеѓу оние кои добиле рекомбинантен хуман erythropoietin и оние во контролната група.

Податоците за поединечни пациенти, во една мета-анализа, во која биле вклучени податоци од сите 12 контролирани клинички студии кај анемични пациенти со карциноми, спроведена со Recormon (n=2301), покажале вкупен однос на ризик (HR) за преживување од 1,13 во корист на контролната група (95% CI 0,87, 1,46). Кај пациенти со хемоглобин на почетокот на студијата (baseline) ≤ 10 g/dl (n=899), HR за преживување е 0,98 (95% CI 0,68-1,40). Зголемениот релативен ризик за тромбемболија е забележан во вкупната популација (RR 1,62; 95% CI: 1,13; 2,31).

Анализа на податоци на ниво на пациенти исто така била спроведувана на повеќе од 13,900 пациенти со карцином (со хемо, радио, хеморадио, или без терапија) кои учествувале во 53 контролирани клинички студии кои вклучуваат повеќе епоетини. Мета-анализата на севкупните податоци за преживувањето прикажала HR од 1,06 во корист на контролната група (95% CI: 1,00, 1,12, 53 студии и 13,933 пациенти) а кај пациенти со карцином кои примаат хемотерапија, целокупниот HR бил 1,04 (95 % CI: 0,97, 1,11, 38 студии и 10,441 пациенти). Мета-анализите, исто така постојано укажуваат на значително зголемен релативен ризик од тромбоемболија кај пациенти со карцином кои примаат рекомбинантен хуман еритропоетин (видете дел 4.4).

Во многу ретки случаи, неутрализирачките анти-еритропоетин антитела со или без чиста еритроцитна аплазија (ЧЕА) биле регистрирани за време на терапијата rHuEPO.

5.2 Фармакокинетски својства

Фармакокинетските својства кај здрави доброволци и уремични пациенти покажуваат дека полуживотот на интравенски дадениот epoetin beta е помеѓу 4 и 12 часа и дека волуменот на дистрибуција одговара на еден до два пати од волуменот на плазмата. Аналогни резултати биле пронајдени при експерименти со животни на уремични и нормални стаорци.
По субкутана администрација на epoetin beta уремичните пациенти имале продолжена апсорпција на серумско концентрациско плато, со што ќе се постигне максимална концентрација по просек за 12-28 часа. Крајниот полу-живот е повисок отколку по интравенско давање, во просек од 13-28 часа.

Биорасположивоста на epoetin beta после субкутана администрација е помеѓу 23 и 42% во споредба со интравенска администрација.

5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Не-клиничките податоци за безбедност не откриваат посебна опасност за луѓето врз основа на конвенционалните студии за безбедност, токсичност на повторени дози, генотоксичност и репродуктивна токсичност. Една студија на канцерогеноста со хомолози на еритропоетин кај глувци не покажала знаци на пролиферација или карциноген потенцијал.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ ПОДАТОЦИ

6.1 Листа на ексципиенси

Уреа, натриум хлорид, полисорбат 20, натриум дихидроген фосфат дихидрат, динатриум фосфат додекахидрат, калциум хлорид дихидрат, глицин, L-леуцин, L-изолеуцин, L-треонин, L-глутаминска киселина, L-фенилаланин, Вода за инјекции.

6.2 Инкомпатибилност

Во отсуство на студии за компатибилност, овој медицински производ не треба да се меша со други лекови.

6.3 Рок на траење

2 години.

6.4 Начин на чување

Да се чува во фрижидер (2°C - 8°C).

Чувајте го наполнетиот инјекциски шприц во оригиналното пакување, со цел да се заштити од светлина.

За целите на амбулантска употреба, пациентот може да го извади производот од фрижидер и да го чува на собна температура (не повисока од 25°C) само во тек на период до 3 дена.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Наполнет инјекциски шприц (стакло тип I), со затка на клипот (тефлонска гума) со инјекциска игла (27G1/2). Секој шприц содржи 0,3ml раствор.
Пакувањата се со големина од 1 наполнет инјекциски шприц и 1 игла или 6 наполнети инјекциски шприца и 6 игли.
Не мора сите пакувања да се достапни на пазарот.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување на отпад

Најпрвин измијте ги рацете!

1. Извадете еден шприц од пакувањето и проверете дали растворот е бистар, безбоен и без видливи честички. Извадете го капачето од шприцот.
2. Извадете една игла од пакувањето, фиксирајте ја на шприцот и извадете ја заштитната капа од иглата.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА • СКОПЈЕ •

3. Истиснете го воздухот од шприцот и иглата, така што вертикално ќе го исправите шприцот и внимателно ќе го притиснете клипот на шприцот нагоре. Притискајте го клипот додека во шприцот не остане пропишаното количество на Recormon.
4. Дезинфицирајте ја кожата на местото на инјектирање со вата натопена во алкохол. Прилагодете го местото за аплицирање на кожата со благо штипкање на кожата помеѓу палецот и показалецот формирајќи кожен набор. Држете го цилиндерот на шприцот блиску до иглата и внесете ја иглата во кожниот набор брзо и сигурно. Инјектирајте го растворот на Recormon. Брзо извадете ја иглата и притиснете го малку местото на инјектирање со сува и стерилна вата.

Овој лек е само за еднократна употреба.
Секој неупотребен препарат и отпаден материјал треба да биде отстранет согласно со локалните барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕК ВО ПРОМЕТ

РОШ Македонија ДООЕЛ Скопје

8. БРОЈ (ЕВИ) НА ОДОБРЕНИЕТО (ЈАТА) ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Recormon PFS 2000 IU:
11-3018/3

Recormon PFS 4000 IU:
15-9276/12

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ И ДАТУМ НА ПОСЛЕДНОТО ОДОБРЕНО ОДОБРЕНИЕ

Датум на прво одобрение
Recormon PFS 2000 IE/0,3ml: 07.06.2001
Датум на последно одобрение
Recormon PFS 2000 IE/0,3ml: 19.10.2017

Датум на прво одобрение
Recormon PFS 4000 IE/0,3ml: 11.12.2007
Датум на последно одобрение
Recormon PFS 4000 IE/0,3ml: 25.12.2012

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Декември, 2018 година