

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

NeoRecormon 500 IE oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
NeoRecormon 2.000 IE oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
NeoRecormon 3.000 IE oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
NeoRecormon 4.000 IE oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
NeoRecormon 5.000 IE oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
NeoRecormon 6.000 IE oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
NeoRecormon 10.000 IE oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
NeoRecormon 20.000 IE oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
NeoRecormon 30.000 IE oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### NeoRecormon 500 IE oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Eén voorgevulde spuit met 0,3 ml oplossing voor injectie bevat 500 internationale eenheden (IE) overeenkomend met 4,15 microgram epoëtine bèta\* (recombinant humaan erythropoëtine).

Eén ml oplossing voor injectie bevat 1.667 IE epoëtine bèta.

### NeoRecormon 2.000 IE oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Eén voorgevulde spuit met 0,3 ml oplossing voor injectie bevat 2.000 internationale eenheden (IE) overeenkomend met 16,6 microgram epoëtine bèta\* (recombinant humaan erythropoëtine).

Eén ml oplossing voor injectie bevat 6.667 IE epoëtine bèta.

### NeoRecormon 3.000 IE oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Eén voorgevulde spuit met 0,3 ml oplossing voor injectie bevat 3.000 internationale eenheden (IE) overeenkomend met 24,9 microgram epoëtine bèta\* (recombinant humaan erythropoëtine).

Eén ml oplossing voor injectie bevat 10.000 IE epoëtine bèta.

### NeoRecormon 4.000 IE oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Eén voorgevulde spuit met 0,3 ml oplossing voor injectie bevat 4.000 internationale eenheden (IE) overeenkomend met 33,2 microgram epoëtine bèta\* (recombinant humaan erythropoëtine).

Eén ml oplossing voor injectie bevat 13.333 IE epoëtine bèta.

### NeoRecormon 5.000 IE oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Eén voorgevulde spuit met 0,3 ml oplossing voor injectie bevat 5.000 internationale eenheden (IE) overeenkomend met 41,5 microgram epoëtine bèta\* (recombinant humaan erythropoëtine).

Eén ml oplossing voor injectie bevat 16.667 IE epoëtine bèta.

### NeoRecormon 6.000 IE oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Eén voorgevulde spuit met 0,3 ml oplossing voor injectie bevat 6.000 internationale eenheden (IE) overeenkomend met 49,8 microgram epoëtine bèta\* (recombinant humaan erythropoëtine).

Eén ml oplossing voor injectie bevat 20.000 IE epoëtine bèta.

### NeoRecormon 10.000 IE oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Eén voorgevulde spuit met 0,6 ml oplossing voor injectie bevat 10.000 internationale eenheden (IE) overeenkomend met 83 microgram epoëtine bèta\* (recombinant humaan erythropoëtine).

Eén ml oplossing voor injectie bevat 16.667 IE epoëtine bèta.

### NeoRecormon 20.000 IE oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Eén voorgevulde spuit met 0,6 ml oplossing voor injectie bevat 20.000 internationale eenheden (IE) overeenkomend met 166 microgram epoëtine bèta\* (recombinant humaan erythropoëtine).

Eén ml oplossing voor injectie bevat 33.333 IE epoëtine bèta.

### NeoRecormon 30.000 IE oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit

Eén voorgevulde spuit met 0,6 ml oplossing voor injectie bevat 30.000 internationale eenheden (IE) overeenkomend met 250 microgram epoëtine bèta\* (recombinant humaan erythropoëtine).

Eén ml oplossing voor injectie bevat 50.000 IE epoëtine bèta.

\* Geproduceerd met behulp van recombinant DNA technologie in Chinese Hamster Ovariumcellen (CHO).

### Hulpstoffen met een bekend effect

Fenylalanine (tot 0,3 mg/spuit)

Natrium (minder dan 1 mmol/spuit)

Polysorbaat 20 (0,034 mg/spuit nominaal volume 0,3 ml en 0,063 mg/spuit nominaal volume 0,6 ml)

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Kleurloze, heldere tot enigszins melkachtige oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

## 4.1 Therapeutische indicaties

NeoRecormon is geïndiceerd voor:

- Behandeling van symptomatische anemie als gevolg van chronisch nierfalen bij volwassenen en kinderen
- Preventie van anemie bij prematuren met een geboortegewicht van 750 tot 1.500 gram en een zwangerschapsduur van minder dan 34 weken
- Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen patiënten met non-myeloïde maligniteiten die behandeld worden met chemotherapie
- Het vermeerderen van de opbrengst van autoloog bloed bij patiënten in een predonatieprogramma

Het gebruik in deze indicatie dient te worden afgewogen tegen het gemelde verhoogde risico op trombo-embolische gebeurtenissen. Behandeling dient alleen te worden gegeven aan patiënten met matige anemie (Hb 10 - 13 g/dl [6.21 - 8.07 mmol/l], geen ijzergebrek) indien bloed conserverende procedures niet beschikbaar zijn of onvoldoende zijn wanneer de geplande grote electieve chirurgische ingreep een grote hoeveelheid bloed vereist (4 of meer eenheden bloed voor vrouwen of 5 of meer eenheden bloed voor mannen). Zie rubriek 5.1.

## 4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling met NeoRecormon dient te worden ingesteld door artsen die ervaren zijn met de bovengenoemde indicaties. Aangezien anafylactoïde reacties in incidentele gevallen zijn beschreven, wordt geadviseerd de eerste dosis onder medische supervisie toe te dienen.

### Dosering

#### *Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen en pediatrische patiënten met chronisch nierfalen*

Symptomen van anemie en bijwerkingen kunnen variëren naar leeftijd, geslacht en algemene belasting als gevolg van de ziekte; een evaluatie door een arts van het klinisch verloop van de individuele patiënt is noodzakelijk. NeoRecormon dient ofwel subcutaan ofwel intraveneus te worden toegediend voor een hemoglobinstijging niet hoger dan 12 g/dl (7,45 mmol/l). Subcutaan gebruik heeft de voorkeur bij patiënten die geen hemodialyse krijgen om het doorprikken van de perifere aderen te voorkomen. Bij intraveneuze toediening dient de oplossing gedurende ongeveer 2 minuten langzaam intraveneus te worden toegediend, bijv. bij hemodialysepatiënten via de arterioveneuze fistel aan het eind van de dialyse.

Als gevolg van variabiliteit tussen patiënten, kunnen incidenteel hemoglobinewaarden worden waargenomen die boven of onder de gewenste hemoglobinewaarden liggen. Variabiliteit in hemoglobine dient te worden toegeschreven aan het beheersen van de dosering, waarbij rekening wordt gehouden met een hemoglobine target range van 10 g/dl (6,21 mmol/l) tot 12 g/dl (7,45 mmol/l). Een aanhoudend hemoglobineniveau van meer dan 12 g/dl (7,45 mmol/l) dient te worden vermeden; richtlijnen voor geschikte dosisaanpassingen indien hemoglobinewaarden van meer dan 12 g/dl (7,45 mmol/l) worden waargenomen, zijn hieronder beschreven.

Een stijging in hemoglobine van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) over een periode van vier weken dient te worden vermeden. Indien dit optreedt, dient de dosis te worden aangepast zoals beschreven. Als de mate van stijging in de hemoglobine meer is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in een maand, of als het hemoglobineniveau toeneemt en 12 g/dl (7,45 mmol/l) nadert, dient de dosering met ongeveer 25% verminderd te worden. Als het hemoglobineniveau blijft stijgen, dient de therapie te worden onderbroken tot het hemoglobineniveau begint te dalen. Op dat moment dient de therapie opnieuw te worden gestart bij een dosering die ongeveer 25% onder de eerder toegediende dosering ligt.

Patiënten dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd om er zeker van te zijn dat de laagst goedgekeurde werkzame dosering NeoRecormon wordt gebruikt om adequate controle van de anemiesymptomen te bewerkstelligen, terwijl een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,45 mmol/l) of lager gehandhaafd wordt.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij dosisescalatie van NeoRecormon bij patiënten met chronisch nierfalen. Voor patiënten met een beperkte hemoglobinerespons op NeoRecormon moeten alternatieve verklaringen voor deze beperkte respons worden overwogen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

In de aanwezigheid van hypertensie of bestaande cardiovasculaire-, cerebrovasculaire- of perifere vaataandoeningen, dient de wekelijkse toename van de Hb en de maximale Hb op de individuele patiënt te worden afgestemd op geleide van het klinisch beeld.

De behandeling met NeoRecormon wordt verdeeld in twee stadia:

#### 1. Correctiefase

- Subcutane toediening:

De behandeling begint met een dosis van 3 x 20 IE/kg lichaamsgewicht per week. Indien nodig mag de dosis iedere vier weken met 3 x 20 IE/kg lichaamsgewicht per week worden verhoogd indien de toename van de Hb niet adequaat is (< 0,25 g/dl per week). De weekdosering kan ook verdeeld worden over dagelijkse doseringen.

- Intraveneuze toediening:

De behandeling begint met een dosis van 3 x 40 IE/kg lichaamsgewicht per week. Indien nodig mag de dosis na 4 weken verhoogd worden tot 80 IE/kg lichaamsgewicht driemaal per week. Indien verdere verhoging noodzakelijk is, mag de dosis om de maand verhoogd worden met 20 IE/kg lichaamsgewicht driemaal per week. Zowel voor de subcutane als de intraveneuze toediening geldt een maximale dosis van 720 IE/kg lichaamsgewicht per week.

#### 2. Onderhoudsfase

Om een Hb van tussen 10 en 12 g/dl te handhaven wordt de dosis eerst verlaagd tot de helft van de laatst toegediende dosis. Vervolgens wordt de dosis afgestemd op de individuele patiënt met intervallen van 1 of 2 weken (onderhoudsdosis).

Bij subcutane toediening kan de wekelijkse dosis gegeven worden als één injectie per week of verdeeld over 3 of 7 doses per week. Patiënten die stabiel zijn op een doseringsschema van eenmaal per week kunnen overgezet worden op een doseringsschema van eenmaal per 2 weken. In dit geval kan een verhoging van de dosis noodzakelijk zijn.

Resultaten van klinische studies bij kinderen hebben aangetoond dat, gemiddeld, de benodigde NeoRecormon dosis hoger werd naarmate de kinderen jonger waren. Niettemin dient niet afgeweken te worden van het aanbevolen doseringsschema, daar de individuele respons niet voorspeld kan worden.

De behandeling met NeoRecormon zal in de meeste gevallen langdurig worden voortgezet. De behandeling kan echter, indien noodzakelijk, op elk moment onderbroken worden. Gegevens over het doseringsschema van eenmaal per week zijn gebaseerd op klinische studies met een behandelingsduur van 24 weken.

#### *Preventie van anemie bij prematuren*

De oplossing wordt subcutaan toegediend in een dosis van 3 x 250 IE/kg lichaamsgewicht per week. Prematuren die al bloedtransfusies hebben ontvangen vóór de start van de behandeling met NeoRecormon ondervinden waarschijnlijk minder voordeel van de behandeling dan niet-getransfundeerde prematuren. De aanbevolen behandelingsduur is zes weken.

#### *Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij kankerpatiënten*

NeoRecormon dient subcutaan te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijvoorbeeld hemoglobineconcentratie  $\leq 10$  g/dl (6,21 mmol/l)). Symptomen van anemie en bijwerkingen kunnen variëren naar leeftijd, geslacht en algemene belasting als gevolg van de ziekte; een evaluatie door een arts van het klinisch verloop van de individuele patiënt is noodzakelijk.

De wekelijkse dosis kan als één injectie per week of verdeeld over 3 tot 7 doses per week toegediend worden.

De aanbevolen startdosis bedraagt 30.000 IE per week (overeenkomend met ongeveer 450 IE/kg lichaamsgewicht per week, gebaseerd op een patiënt met een gemiddeld gewicht).

Als gevolg van variabiliteit tussen patiënten, kunnen incidenteel hemoglobinewaarden worden waargenomen die boven of onder de gewenste hemoglobinewaarden liggen. Variabiliteit in hemoglobine dient te worden toegeschreven aan het beheersen van de dosering, waarbij rekening wordt gehouden met een hemoglobine target range van 10 g/dl (6,21 mmol/l) tot 12 g/dl (7,45 mmol/l). Een aanhoudend hemoglobineniveau van meer dan 12 g/dl (7,45 mmol/l) dient te worden vermeden; richtlijnen voor geschikte dosisaanpassingen indien hemoglobinewaarden van meer dan 12 g/dl (7,45 mmol/l) worden waargenomen, zijn hieronder beschreven.

Indien na vier weken behandelen de hemoglobinewaarde met ten minste 1 g/dl (0,62 mmol/l) gestegen is, dient de huidige dosis gecontinueerd te worden. Indien de hemoglobinewaarde niet met ten minste 1 g/dl (0,62 mmol/l) gestegen is, dient een verdubbeling van de wekelijkse dosis overwogen te worden. Indien na 8 weken behandelen de hemoglobinewaarde niet met ten minste 1 g/dl (0,62 mmol/l) gestegen is, is respons niet waarschijnlijk en dient de behandeling gestaakt te worden.

De behandeling dient tot maximaal vier weken na de chemotherapie te worden voortgezet.

De maximale dosis mag niet meer zijn dan 60.000 IE per week.

Wanneer de therapeutische streefwaarden voor een individuele patiënt bereikt zijn, dient de dosis met 25 tot 50% verlaagd te worden om de hemoglobinewaarde op dat niveau te houden. Een geschikte dosistitratie dient te worden overwogen.

Als de hemoglobine meer dan 12 g/dl (7,45 mmol/l) is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met NeoRecormon dient tijdelijk te worden onderbroken als het hemoglobineniveau meer is dan 13 g/dl (8,1 mmol/l). Therapie dient opnieuw te worden gestart, met een dosis van ongeveer 25% lager dan de eerder toegediende dosis als hemoglobineniveaus dalen tot 12 g/dl (7,45 mmol/l) of lager.

Indien de hemoglobinewaarde met meer dan 2 g/dl (1,3 mmol) per 4 weken toeneemt, dient de dosis met 25 tot 50% verlaagd te worden.

Patiënten dienen nauwkeurig te worden gecontroleerd om er zeker van te zijn dat de laagst goedgekeurde dosering NeoRecormon wordt gebruikt om adequate controle van de anemiasymptomen te bewerkstelligen.

#### *Behandeling voor vermeerdering van de opbrengst van autologe bloeddonatie*

De oplossing kan subcutaan worden toegediend, of gedurende ongeveer 2 minuten intraveneus worden toegediend.

NeoRecormon wordt tweemaal per week toegediend over een periode van 4 weken. Indien de hematocriet van de patiënt bloeddonatie toestaat (Ht  $\geq 33\%$ ), wordt NeoRecormon toegediend na de bloeddonatie.

Gedurende de gehele behandelingsperiode mag de hematocriet de 48% niet overschrijden.

De dosering dient voor iedere patiënt afzonderlijk te worden vastgesteld door het chirurgisch team als functie van de benodigde hoeveelheid autoloog bloed en de endogene rode bloedcelreserve:

1. De benodigde hoeveelheid autoloog bloed is afhankelijk van het te verwachten bloedverlies, het gebruik van bloedconserveringsprocedures en de lichamelijke conditie van de patiënt.

Deze hoeveelheid dient voldoende te zijn om homologe transfusies te voorkomen.

De benodigde hoeveelheid autoloog bloed wordt uitgedrukt in eenheden, waarbij één eenheid in het nomogram overeenkomt met 180 ml rode bloedcellenconcentraat.

2. De mogelijkheid om autoloog bloed te doneren is hoofdzakelijk afhankelijk van het bloedvolume van de patiënt en de uitgangswaarde van de hematocriet. Beide parameters bepalen de endogene rode bloedcelreserve, welke berekend kan worden volgens de volgende formule:

Endogene rode bloedcelreserve = bloedvolume [ml] x (Ht-33) + 100

Vrouw: bloedvolume [ml] = 41 [ml/kg] x lichaamsgewicht [kg] + 1.200 [ml]

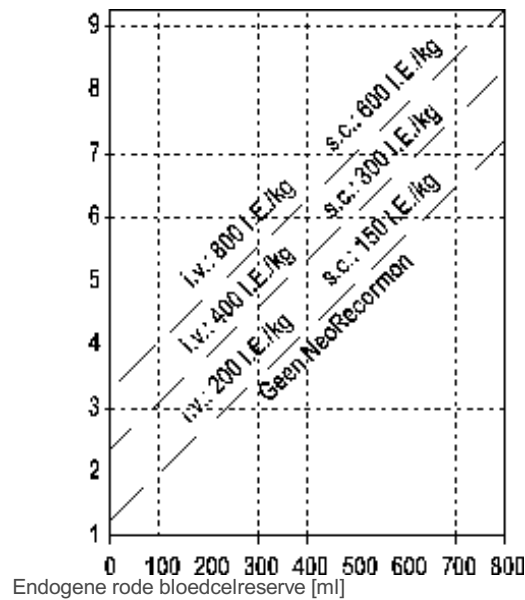
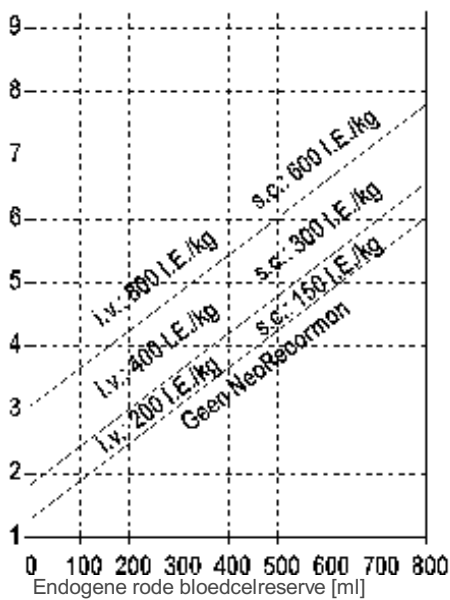
Man: bloedvolume [ml] = 44 [ml/kg] x lichaamsgewicht [kg] + 1.600 [ml]

(Lichaamsgewicht  $\geq 45$  kg)

De indicatie voor behandeling met NeoRecormon en indien vereist, de dosis per injectie, dienen te worden bepaald aan de hand van het vereiste aantal eenheden autoloog bloed en de endogene rode bloedcelreserve met behulp van de volgende grafieken:

Vrouwelijke patiënt  
Benodigde aantal eenheden  
autoloog bloed

Mannelijke patiënt  
Benodigde aantal eenheden  
autoloog bloed



De vastgestelde enkelvoudige dosis wordt tweemaal per week toegediend gedurende 4 weken. De maximale dosis bij intraveneuze toediening mag de 1.600 IE/kg lichaamsgewicht per week niet overschrijden en bij subcutane toediening bedraagt de maximale dosis 1.200 IE/kg per week.

#### Wijze van toediening

NeoRecormon voorgevulde spuit is klaar voor gebruik. Alleen oplossingen die helder of licht opalescent, kleurloos en praktisch vrij van zichtbare deeltjes zijn mogen geïnjecteerd worden.

NeoRecormon in voorgevulde spuit is een steriel, ongeconserveerd product. Onder geen enkel beding mag meer dan één dosis per spuit worden toegediend; dit geneesmiddel is voor eenmalig gebruik.

### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Slecht onder controle te houden hypertensie.

Voor de indicatie "het vermeederen van de opbrengst van autoloog bloed": myocardinfarct of een beroerte in de maand voorafgaand aan de behandeling, onstabiele angina pectoris, verhoogd risico op diepe veneuze trombose zoals bij een voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolische aandoeningen.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Behandeling met NeoRecormon moet met grote omzichtigheid plaatsvinden in geval van refractaire anemie met een overmaat van blasten in transformatie, epilepsie, trombocytose en chronische leverinsufficiëntie. Foliumzuur- en vitamine B<sub>12</sub> tekort dienen te worden uitgesloten, omdat de werkzaamheid van NeoRecormon in deze situaties verminderd is.

Voorzichtigheid moet worden betracht bij dosisescalatie van NeoRecormon bij patiënten met chronisch nierfalen aangezien hoge cumulatieve epoëtinedoses mogelijk geassocieerd zijn met een verhoogd risico op mortaliteit, ernstige cardiovasculaire en cerebrovasculaire voorvallen. Voor patiënten met een beperkte hemoglobinespons op epoëtinen moeten alternatieve verklaringen voor deze beperkte respons worden overwogen (zie rubriek 4.2 en 5.1).

Om zeker te zijn van een effectieve erythropoëse, dient het ijzergehalte voor alle patiënten voorafgaand aan en gedurende de behandeling te worden gecontroleerd. Aanvullende ijzertherapie kan nodig zijn en dient te worden uitgevoerd in overeenstemming met therapeutische richtlijnen.

Ernstige aluminiumoverbelasting als gevolg van de behandeling van het nierfalen, kan de werkzaamheid van NeoRecormon verminderen.

De indicatie voor NeoRecormon voor de behandeling van nefrosclerotische predialyse patiënten dient individueel te worden bepaald, daar een mogelijke versnelling van de progressie van nierfalen niet met zekerheid kan worden uitgesloten.

## Pure red cell aplasia (PRCA)

PRCA als gevolg van neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is in associatie met erytropoëtinetherapie, inclusief NeoRecormon, gemeld. Het is aangetoond dat deze antilichamen een kruisreactie kunnen geven tegen alle erytropoëtine-eiwitten. Patiënten die vermoedelijk of met zekerheid neutraliserende antilichamen tegen erytropoëtine ontwikkeld hebben, dienen niet op NeoRecormon overgezet te worden (zie rubriek 4.8).

## PRCA bij patiënten met hepatitis C

Bij een paradoxale afname van het hemoglobine en ontwikkeling van ernstige anemie die gepaard gaat met lage aantallen reticulocyten, dient de behandeling met epoëtine te worden gestaakt en een anti-erytropoëtine antilichaamonderzoek dient uitgevoerd te worden. Er zijn gevallen van PRCA gemeld bij patiënten met hepatitis C die behandeld werden met interferon en ribavirine en tegelijkertijd met epoëtine. Epoëten zijn niet goedgekeurd voor de behandeling van anemie die geassocieerd wordt met hepatitis C.

## Controle van de bloeddruk

Er kan een stijging van de bloeddruk of een verergering van bestaande hypertensie optreden, vooral in geval van snelle hematocrietstijging. Deze stijgingen van de bloeddruk kunnen behandeld worden met geneesmiddelen. Als de bloeddrukstijgingen niet onder controle gehouden kunnen worden met behulp van behandeling met geneesmiddelen, wordt aanbevolen om de behandeling met NeoRecormon tijdelijk te onderbreken. Vooral aan het begin van de therapie wordt regelmatige controle van de bloeddruk aanbevolen, ook in de periode tussen de dialyses. Hypertensieve crisis met symptomen gelijkende op encefalopathie kan optreden en kan de onmiddellijke aandacht van een arts en intensieve medische zorg vereisen. Er dient in het bijzonder aandacht te worden besteed aan plotseling optredende, stekende migraineachtige hoofdpijn, omdat dit een mogelijk waarschuwingssignaal is.

Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid zoals Stevens-johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, gemeld in verband met epoëtinebehandeling (zie rubriek 4.8). Er zijn ernstigere gevallen waargenomen met langwerkende epoëten. Op het moment van voorschrijven dienen patiënten te worden geïnformeerd over de tekenen en symptomen en nauwlettend te worden gecontroleerd op huidreacties. Als zich tekenen en symptomen voordoen die duiden op deze reacties, dient behandeling met NeoRecormon onmiddellijk te worden stopgezet en dient een alternatieve behandeling overwogen te worden. Als bij de patiënt een ernstige huidreactie zoals SJS of TEN is ontstaan als gevolg van het gebruik van NeoRecormon, mag behandeling met een erytropoëtinestimulerende middelen (ESA) nooit opnieuw worden gestart bij deze patiënt.

## Chronisch nierfalen

Bij patiënten met chronisch nierfalen kan een matige verhoging optreden van het aantal trombocyten tijdens de behandeling met NeoRecormon. Deze verhoging is binnen de normale grenzen en afhankelijk van de toegediende dosis. Deze stijging wordt met name gezien na intraveneuze toediening en neemt tijdens voortzetten van de therapie weer af. Aanbevolen wordt het trombocytenaantal in de eerste 8 weken van de behandeling regelmatig te controleren.

## Hemoglobineconcentratie

Bij patiënten met chronisch nierfalen dient de te handhaven hemoglobineconcentratie de bovengrens van de target hemoglobineconcentratie, zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. In klinische studies werd een verhoogd risico op overlijden en ernstige cardiovasculaire aandoeningen of cerebrovasculaire aandoeningen waaronder beroerte waargenomen wanneer ESA's werden toegediend om een hemoglobinewaarde van meer dan 12 g/dl (7,45 mmol/l) te verkrijgen.

Gecontroleerde klinische studies gaven geen significant voordeel dat kon worden toegeschreven aan de toediening van epoëten wanneer de hemoglobineconcentratie werd verhoogd tot meer dan het niveau dat nodig is om symptomen van anemie te controleren en om bloedtransfusie te vermijden.

Bij prematuren kan er een lichte stijging in het trombocytenaantal voorkomen, in het bijzonder tot aan 12 – 14 dagen na de geboorte. Daarom dienen de trombocyten regelmatig te worden gecontroleerd.

## Effecten op tumorgroei

Epoëten zijn groeifactoren die primair de rode bloedcelproductie stimuleren. Erytropoëtine receptoren kunnen aanwezig zijn op het oppervlak van verschillende tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren, bestaat de bezorgdheid dat epoëten de groei van tumoren zouden kunnen stimuleren. In meerdere gecontroleerde studies, lieten epoëten niet zien dat zij de algemene overleving verbeterden of het risico op tumorprogressie verminderden bij patiënten met anemie geassocieerd aan kanker.

In gecontroleerde klinische studies, heeft het gebruik van NeoRecormon en andere ESA's het volgende uitgewezen:

- verkort de tijd tot tumorprogressie bij patiënten met vergevorderde hoofd- en nekanker die werden bestraald wanneer toegediend voor een hemoglobine van meer dan 14 g/dl (8,69 mmol/l).
- verkort de algemene overleving en een toename in overlijden toegeschreven aan progressie van de ziekte bij vier maanden bij patiënten met metastaserende borstkanker wanneer toegediend voor een hemoglobine van 12-14 g/dl (7,45 - 8,69 mmol/l).
- toegenomen risico op overlijden wanneer toegediend bij een hemoglobine van 12 g/dl (7,45 mmol/l) bij patiënten met actieve maligne ziekte, terwijl geen chemotherapie of bestraling werd ondergaan. ESA's zijn niet geïndiceerd om te gebruiken in deze patiëntpopulatie.

Met het oog op het bovengenoemde heeft bloedtransfusie in sommige klinische situaties de voorkeur bij de behandeling van anemie bij patiënten met kanker. De beslissing om recombinant erytropoëtine toe te dienen, dient gebaseerd te zijn op een baten/risicoanalyse in overleg met de individuele patiënt, waarbij rekening zal moeten worden gehouden met de specifieke klinische context. Factoren die in deze analyse moeten worden meegewogen, zijn het type en het stadium van de tumor, de mate van anemie, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1).

Er kan een stijging in bloeddruk optreden die behandeld kan worden met medicatie. Het wordt daarom aanbevolen om bij kankerpatiënten de bloeddruk te controleren, vooral in de eerste fase van de behandeling.

De hoeveelheid bloedplaatjes en de hemoglobinewaarde dienen regelmatig gecontroleerd te worden bij kankerpatiënten.

Bij patiënten in een *predonatieprogramma met autoloog bloed* kan er een stijging van het aantal trombocyten zijn, merendeel binnen de normale grenzen. Daarom wordt aanbevolen het trombocytenaantal ten minste eenmaal per week bij deze patiënten te bepalen. Indien de toename van het aantal trombocyten meer bedraagt dan  $150 \times 10^9/l$  of indien de trombocyten uitstijgen boven de bovengrens van de normaalwaarde, dient de behandeling met NeoRecormon te worden stopgezet.

*Bij prematuren* kon een potentieel risico op retinopathie, veroorzaakt door erythropoëtine, niet uitgesloten worden, daarom moet voorzichtigheid worden betracht en de beslissing om een prematuur kind te behandelen moet een gebalanceerde overweging zijn tussen de mogelijke voordelen en nadelen van deze behandeling en de beschikbare alternatieve opties.

Bij patiënten met *chronisch nierfalen* is een verhoging van de heparinedosis tijdens hemodialyse vaak noodzakelijk tijdens de behandeling met NeoRecormon ten gevolge van een toename van de hematocriet. Verstopping van het hemodialysesysteem kan voorkomen als de heparinisatie niet optimaal is.

Tijdige revisie van de shunt en tromboseprofylaxe, bijv. door het voorschrijven van acetylsalicylzuur dient overwogen te worden bij patiënten met chronisch nierfalen die risico lopen op trombose van de shunt.

Serumkalium- en fosfaatspiegels dienen regelmatig tijdens de behandeling met NeoRecormon te worden bepaald. Verhoging van het serumkalium is waargenomen bij enkele uremische patiënten, alhoewel een oorzakelijk verband niet is vastgesteld. Indien een verhoging van het serumkalium wordt vastgesteld, dient men te overwegen de behandeling met NeoRecormon te onderbreken totdat het serumkalium is gecorrigeerd.

Voor de toepassing van NeoRecormon in een predonatieprogramma met autooloog bloed, dienen de officiële richtlijnen voor bloeddonatie in acht te worden genomen, met name:

- alleen patiënten met een hematocriet  $\geq 33\%$  (hemoglobine  $\geq 11$  g/dl [6.83 mmol/l]) mogen doneren.
- speciale aandacht moet gegeven worden aan patiënten met een lichaamsgewicht onder de 50 kg.
- bloedafname per donatie dient de ca. 12% van het berekende bloedvolume van de patiënt niet te overschrijden.

Behandeling dient te worden beperkt tot die patiënten waarbij het vermijden van homologe transfusies als uitermate belangrijk wordt geacht, in overweging nemende de risico/nut beoordeling van de homologe transfusies.

#### Misbruik

Misbruik bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan eventueel samengaan met levensbedreigende complicaties binnen het cardiovasculaire systeem.

#### Hulpstoffen

NeoRecormon in gevulde spuit bevat maximaal 0,3 mg fenylalanine/spuit als hulpstof. Dit moet in overweging worden genomen bij patiënten met ernstige vormen van fenylketonurie.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per spuit, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

Dit middel bevat polysorbaat 20 (0,034 mg/spuit nominaal volume 0,3 ml en 0,063 mg/spuit nominaal volume 0,6 ml). Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot nu toe verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interacties van NeoRecormon met andere geneesmiddelen. Dierexperimentele studies hebben aangetoond dat epoëtine bèta de myelotoxiciteit van cytostatica, zoals etoposide, cisplatine, cyclofosfamide en fluoro-uracil niet potentieert.

## 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

### Zwangerschap

Voor epoëtine bèta zijn geen klinische gegevens beschikbaar over blootgestelde zwangerschappen. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

### Borstvoeding

Het is niet bekend of epoëtine bèta wordt uitgescheiden in de moedermelk. Een beslissing om door te gaan of te staken met borstvoeding of om door te gaan of te staken met de behandeling met epoëtine bèta, moet genomen worden op grond van het voordeel van de borstvoeding voor het kind en het voordeel van de epoëtine bèta behandeling van de vrouw.

### Vruchtbaarheid

Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten uit voor de zwangerschap, ontwikkeling van het embryo/de foetus, de bevalling of de postnatale ontwikkeling (zie rubriek 5.3).

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

NeoRecormon heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Op grond van resultaten uit klinische studies met 1.725 patiënten wordt verwacht dat ongeveer 8% van de met NeoRecormon behandelde patiënten bijwerkingen ervaren.

#### *Anemische patiënten met chronisch nierfalen*

De bijwerking, die het meest beschreven wordt gedurende de behandeling met NeoRecormon, is een verhoging van de bloeddruk of het verergeren van de bestaande hypertensie, met name bij patiënten met een snelle toename van de hematocriet (zie rubriek 4.4). Bij individuele patiënten die anders een normale of lage bloeddruk hebben, kan ook een hypertensieve crisis met symptomen die passen bij een encefalopathie (hoofdpijn, verwardheid, sensorische afwijkingen – zoals spraakstoornis, gestoorde gang enz.- en tonisch/klonische convulsies) optreden (zie rubriek 4.4).

Shunttrombose kan optreden, met name bij patiënten die een neiging tot hypotensie hebben, of wiens arterioveneuze fistels tot complicaties (bijvoorbeeld stenose of aneurysma) leiden, zie rubriek 4.4. In de meeste gevallen wordt een daling in serumijzerspiegels tegelijk met een stijging in hematocriet waargenomen (zie rubriek 4.4). Aanvullend zijn in enkele gevallen tijdelijke stijgingen in serum kalium en fosfaatspiegels waargenomen (zie rubriek 4.4).

In enkele gevallen is door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen gemedieerde aplastische anemie (PRCA) gerelateerd aan de behandeling met NeoRecormon waargenomen. Wanneer PRCA veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gediagnosticeerd, moet de behandeling met NeoRecormon worden onderbroken en mogen de patiënten niet behandeld worden met een ander erytropoëtine eiwit (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen zijn weergegeven in tabel 1 hieronder.

#### *Kankerpatiënten*

Epoëtine bèta behandelingsgerelateerde hoofdpijn en hypertensie die behandeld kunnen worden met medicijnen komen vaak voor (zie rubriek 4.4).

Bij sommige patiënten is een daling in serumijzerparameters waargenomen (zie rubriek 4.4).

Klinische studies lieten een hogere frequentie van trombo-embolische voorvallen zien bij kankerpatiënten die werden behandeld met NeoRecormon, vergeleken met onbehandelde patiënten of met placebo behandelde patiënten. Bij patiënten die met NeoRecormon werden behandeld, komen deze verschijnselen voor in 7% vergeleken met 4% in de controlegroep; dit is niet gerelateerd aan enige stijging in trombo-embolische mortaliteit vergeleken met de controlegroep.

Bijwerkingen zijn weergegeven in tabel 2 hieronder.

#### *Patiënten in een predonatieprogramma met autoloog bloed*

Bij patiënten in een predonatieprogramma met autoloog bloed is een enigszins hogere frequentie in trombo-embolische voorvallen waargenomen. Toch kan geen causaal verband met NeoRecormon worden vastgesteld.

In placebogecontroleerde studies werd tijdelijk ijzertekort duidelijker waargenomen bij patiënten die werden behandeld met NeoRecormon dan bij de controlegroep (zie rubriek 4.4).

Bijwerkingen zijn weergegeven in tabel 3 hieronder.

Er zijn ernstige bijwerkingen van de huid zoals stevens-johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), die levensbedreigend of fataal kunnen zijn, gemeld in verband met epoëtinebehandeling (zie rubriek 4.4).

### Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen zijn opgesomd volgens MedDRA systeem/orgaanklassen en frequentiecategorie. De frequentiecategorieën zijn gedefinieerd naar aanleiding van de volgende conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: Bijwerkingen toe te schrijven aan behandeling met NeoRecormon in gecontroleerde klinische studies bij patiënten met chronisch nierfalen

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Bloedvataandoeningen	Hypertensie	Vaak
	Hypertensieve crisis	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Shunttrombose	Zelden
	Trombocytose	Zeer zelden

Tabel 2: Bijwerkingen toe te schrijven aan behandeling met NeoRecormon in gecontroleerde klinische studies bij patiënten met kanker

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Bloedvataandoeningen	Hypertensie	Vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Trombo-embolische verschijnselen	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak

Tabel 3: Bijwerkingen toe te schrijven aan behandeling met NeoRecormon in gecontroleerde klinische studies bij patiënten in een predonatieprogramma met autoloog bloed

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Vaak

#### *Prematuren*

Een daling van de serumijzerwaarden komt vaak voor (zie rubriek 4.4)

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Zelden, kunnen epoëtine bèta behandelingsgerelateerde huidreacties zoals huiduitslag, jeuk, urticaria of reacties op de injectieplaats optreden. Zeer zelden, zijn epoëtine bèta behandelingsgerelateerde anafylactoïde reacties waargenomen. In gecontroleerde klinische studies is echter geen verhoogde incidentie van overgevoeligheidsreacties waargenomen.

Zeer zelden, vooral bij het begin van de behandeling, zijn epoëtine bèta behandelingsgerelateerde griepachtige symptomen, zoals koorts, koude rillingen, hoofdpijn, pijn in de ledematen, malaise en/of botpijn, gemeld. Deze reacties waren licht of matig ernstig van aard en verdwenen na enige uren of dagen.

Gegevens uit gecontroleerd klinisch onderzoek met epoëtine alfa of darbepoëtine alfa wezen uit dat de incidentie voor beroerte vaak was.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden (zie hieronder voor details).

#### **België**

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

[www.fagg.be](http://www.fagg.be)

Afdeling Vigilantie:

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

#### 4.9 Overdosering

De therapeutische breedte van NeoRecormon is erg groot. Zelfs bij zeer hoge serumwaarden worden geen toxische verschijnselen waargenomen.

### 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

## 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antianemisch, ATC-code: B03XA01

### Werkingsmechanisme

Erytropoëtine is een glycoproteïne dat, als mitosestimulerende factor en differentiatie-stimulerend hormoon, de vorming van erythrocyten uit de daarvoor bestemde voorlopercellen stimuleert.

Epoëtine bèta, de werkzame stof van NeoRecormon, is qua aminozuur- en koolhydraatsamenstelling identiek aan erytropoëtine geïsoleerd uit urine van anemische patiënten.

De biologische werkzaamheid van epoëtine bèta, na intraveneuze en subcutane toediening, is bij verschillende proefdiermodellen *in vivo* aangetoond (normale en uremische ratten, polycytemische muizen, honden). Na toediening van epoëtine bèta steeg het aantal erythrocyten, de hemoglobinewaarden en de reticulocytentellingen, evenals de snelheid waarmee <sup>59</sup>Fe werd geïncorporeerd.

Een stijging van de opname van <sup>3</sup>H-thymidine in de erythroïde kernhoudende cellen in de milt is *in vitro* aangetoond (muis-milt-celculturen) na incubatie met epoëtine bèta.

Met behulp van celculturen van menselijke beenmergcellen kon worden aangetoond dat epoëtine bèta specifiek de erytropoëse stimuleert en geen invloed heeft op de leukopoëse. Een cytotoxische werking van epoëtine bèta op beenmergcellen of op menselijke huidcellen is niet aangetoond.

Na een enkelvoudige dosis van epoëtine bèta werd geen effect gezien op het gedrag of de locomotorische activiteit van muizen en geen effect op de circulatie of ademhaling van honden.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

In een gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde studie bij 4.038 patiënten met chronisch nierfalen die niet gedialyseerd werden, met daarnaast type 2 diabetes en hemoglobinegehalten van  $\leq 11$  g/dl, ontvingen patiënten ofwel behandeling met darbepoëtine alfa tot streefwaarden van hemoglobine van 13 g/dl ofwel placebo (zie rubriek 4.4). De studie bereikte geen van de primaire doelen, namelijk het aantonen van een verminderd risico op overlijden door welke oorzaak dan ook, cardiovasculaire morbiditeit of nierziekte in een eindstadium (ESRD). Analyse van de individuele componenten van het samengesteld eindpunt liet de volgende HR (95%-BI) zien: overlijden 1,05 (0,92; 1,21), beroerte 1,92 (1,38; 2,68), congestief hartfalen (CHF) 0,89 (0,74; 1,08), myocardinfarct (MI) 0,96 (0,75; 1,23), ziekenhuisopname voor myocardischemie 0,84 (0,55; 1,27), ESRD 1,02 (0,87; 1,18).

Samengevoegde post-hoc-analyses van klinische studies van ESA's werden uitgevoerd bij patiënten met CRF (dialysepatiënten, niet-dialysepatiënten en bij patiënten met of zonder diabetes). Er werd een tendens tot verhoogde risicoschatting voor mortaliteit, zonder specifieke oorzaak, en cardiovasculaire en cerebrovasculaire voorvallen waargenomen, geassocieerd met hogere cumulatieve ESA-doses, die onafhankelijk was van de diabetesstatus of dialysestatus van de patiënt (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Erytropoëtine is een groeifactor die primair de rode bloedcelproductie stimuleert. Erytropoëtine receptoren kunnen worden aangetroffen op het oppervlak van verschillende tumorcellen.

Overleving en tumorexpressie zijn onderzocht in vijf grote gecontroleerde studies, waarbij in totaal 2.833 patiënten werden betrokken. Vier van deze studies waren dubbelblinde placebogecontroleerde studies en er was één open-label studie. Bij twee van de studies werden patiënten gerekruteerd die werden behandeld met chemotherapie. De target hemoglobineconcentratie bij twee studies was  $> 13$  g/dl; in de overige drie studies was het 12-14 g/dl. In de open-label studie was er geen verschil in algemene overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. In de vier placebogecontroleerde studies varieerde de hazard ratio voor algemene overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze studies lieten een consistent onverklaard statistisch significante stijging in sterfte zien bij patiënten met anemie geassocieerd aan verschillende voorkomende kankers, die recombinant humaan erytropoëtine ontvingen, vergeleken met de controlegroep. Algemene uitkomst van overleving in de trials kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en gerelateerde complicaties tussen de patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Een op gegevens van individuele patiënten gebaseerde meta-analyse, met data uit alle 12 gecontroleerde klinische studies onder anemische kankerpatiënten behandeld met NeoRecormon (n=2.301), gaven een algemeen hazard ratio puntschatting voor overleving van 1,13 in het voordeel van de controlegroep (95%-BI: 0,87, 1,46). Bij patiënten met een hemoglobine uitgangswaarde  $< 10$  g/dl (n=899), was de hazard ratio puntschatting voor overleving 0,98 (95%-BI: 0,68 tot 1,40). Een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen werd waargenomen in de algemene populatie (RR 1,62, 95%-BI: 1,13, 2,31).

Een data-analyse van gegevens van individuele patiënten is verricht bij meer dan 13.900 kankerpatiënten (chemo-, radio-, chemoradio- of geen therapie) die participeerden aan 53 gecontroleerde klinische studies met verschillende epoëtinen. Meta-analyse van gegevens over de algemene overleving geeft een hazard ratio puntschatting van 1,06 in het voordeel van de controlegroep (95%-BI: 1,00, 1,12; 53 studies en 13.933 patiënten). Bij de patiënten die chemotherapie kregen, was de algemene overlevingsratio 1,04 (95%-BI: 0,97, 1,11; 38 studies en 10.441 patiënten). Meta-analyses laten consistent een stijging zien van het relatieve risico van trombo-embolische voorvallen bij kankerpatiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen (zie rubriek 4.4).

In zeer zeldzame gevallen ontstonden tijdens rHuEPO therapie neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen met of zonder pure red cell aplasia (PRCA).

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Farmacokinetisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers en uremische patiënten toont aan dat de halfwaardetijd van intraveneus toegediend epoëtine bèta tussen 4-12 uur ligt en dat het verdelingsvolume overeenkomt met 1-2 maal het plasmavolume. Analoge resultaten zijn verkregen bij dierexperimenten bij uremische en normale ratten.

Bij subcutane toediening van epoëtine bèta aan uremische patiënten wordt door de vertraagde absorptie de C<sub>max</sub> in het plasma bereikt na gemiddeld 12 - 28 uur. De terminale halfwaardetijd is hoger dan na intraveneuze toediening en bedraagt gemiddeld 13 - 28 uur.

De biologische beschikbaarheid van epoëtine bèta na subcutane toediening bedraagt 23 - 42%, vergeleken met de intraveneuze toediening.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en reproductietoxiciteit. Bij de analyse van een carcinogeniteitsstudie met homoloog erythropoëtine in muizen werden geen tekenen van proliferatief of tumorinducerend potentieel gezien.

# 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

## 6.1 Lijst van hulpstoffen

Ureum  
Natriumchloride  
Polysorbaat 20  
Natriumdihydrogenfosfaat dihydraat  
Dinatriumdihydrogenfosfaat dodecahydraat  
Calciumchloride dihydraat  
Glycine  
L-Leucine  
L-Isoleucine  
L-Threonine  
L-Glutaminezuur  
L-Fenylalanine  
Water voor injecties

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

## 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

De voorgevulde spuit in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Voor ambulante gebruik mag de patiënt het geneesmiddel uit de koelkast verwijderen en het op kamertemperatuur (niet boven 25°C) bewaren voor een enkele periode van ten hoogste 3 dagen.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Voorgevulde spuit (type I glas) met een afsluitdopje en zuigerstop (van getefloniseerd rubber).

NeoRecormon 500 IE, NeoRecormon 2.000 IE, NeoRecormon 3.000 IE, NeoRecormon 4.000 IE, NeoRecormon 5.000 IE en NeoRecormon 6.000 IE oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
Elke voorgevulde spuit bevat 0,3 ml oplossing.

NeoRecormon 10.000 IE, NeoRecormon 20.000 IE en NeoRecormon 30.000 IE oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
Elke voorgevulde spuit bevat 0,6 ml oplossing.

NeoRecormon is beschikbaar in de volgende verpakkingsgrootten:

NeoRecormon 500 IE oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
1 voorgevulde spuit met 1 naald (30G1/2) of 6 voorgevulde spuiten met 6 naalden (30G1/2).

NeoRecormon 2.000 IE, NeoRecormon 3.000 IE, NeoRecormon 4.000 IE, NeoRecormon 5.000 IE, NeoRecormon 6.000 IE, NeoRecormon 10.000 IE en NeoRecormon 20.000 IE oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
1 voorgevulde spuit met 1 naald (27G1/2) of 6 voorgevulde spuiten met 6 naalden (27G1/2).

NeoRecormon 30.000 IE oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit  
1 voorgevulde spuit met 1 naald (27G1/2) of 4 voorgevulde spuiten met 4 naalden (27G1/2).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Was altijd eerst de handen!

1. Haal één spuit uit de verpakking en controleer of de oplossing helder, kleurloos en nagenoeg vrij van zichtbare partikels is. Verwijder het kapje van de spuit.
2. Haal één naald uit de verpakking, bevestig deze op de spuit en verwijder het beschermhoesje van de naald.
3. Houd de spuit verticaal omhoog en verwijder de lucht in de spuit door zachtjes de zuiger iets omhoog te drukken. Blijf drukken op de zuiger totdat de juiste hoeveelheid NeoRecormon is overgebleven zoals voorgeschreven.
4. Maak op de huid de injectieplaats schoon met een alcoholdoekje. Pak een huidplooi tussen duim en wijsvinger. Pak de injectiespuit vast vlak bij de naald en steek de naald met een snelle krachtige beweging in de huidplooi. Spuit de NeoRecormon oplossing in. Trek de naald terug met een snelle beweging en druk de injectieplek even dicht met een droog, steriel gaasje.

Dit geneesmiddel is voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Duitsland

## 8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 juli 1997  
Datum van laatste verlenging: 25 juni 2007

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

1 mei 2025

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.